

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-086603

(43)Date of publication of application : 28.03.2000

(51)Int.Cl.

C07C235/34  
A61K 31/00  
A61K 31/165  
A61K 31/40  
A61K 31/44  
A61K 31/445  
A61K 31/495  
A61K 31/535  
C07D211/14  
C07D211/18  
C07D211/52  
C07D211/58  
C07D211/70  
C07D295/18  
C07D401/04  
C07D401/12  
C07D405/04  
C07D409/04

(21)Application number : 11-199662

(71)Applicant : YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD

(22)Date of filing : 13.07.1999

(72)Inventor : KUROITA TAKANOBU  
BOUGAUCHI MASAHIRO  
NISHIYAMA AKIRA  
MORIO YASUNORI

(30)Priority

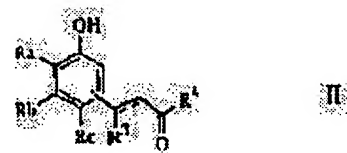
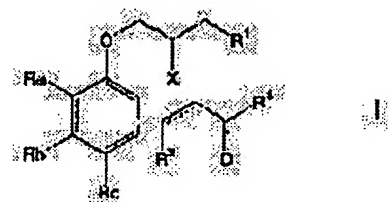
Priority number : 10199934 Priority date : 15.07.1998 Priority country : JP

## (54) CINNAMIC ACID AMIDE DERIVATIVE AND 3-PHENYLPROPIONIC ACID AMIDE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having selective affinity to 5-hydroxytryptamine 1A receptor of central nervous system as well as antagonistic activity and useful as an antianxiety agent.

SOLUTION: The objective compound is expressed by formula I [the dotted line is double bond or single bond; X is H, a 1-8C alkoxy or the like; R<sup>1</sup> is HN-Y-R<sup>2</sup> (Y is a 3-8C cycloalkyl or the like; R<sup>2</sup> is an aryl or the like) or the like; R<sup>3</sup> is H, a 1-18C alkyl or the like; R<sup>4</sup> is N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> (R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each H, a 1-18C alkyl or the like) or the like; R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> and R<sub>c</sub> are each H, a 1-18C alkyl or the like], e.g. 3-(2-(2-hydroxy-3-(4-(naphthalen-2-yl)



piperidin-1-yl) propyloxy)phenyl)propionylpyrrolidine. The compound of formula I can be produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula III and reacting the resultant compound of formula IV with a compound of the formula H-R1.

---

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-86603

(P 2 0 0 0 - 8 6 6 0 3 A)

(43) 公開日 平成12年3月28日(2000.3.28)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード (参考)	
C07C235/34		C07C235/34		
A61K 31/00	615	A61K 31/00	615	
	626		626	L
	643		643	G
31/165		31/165		

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全79頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-199662  
 (22) 出願日 平成11年7月13日(1999.7.13)  
 (31) 優先権主張番号 特願平10-199934  
 (32) 優先日 平成10年7月15日(1998.7.15)  
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000006725  
 吉富製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
 (72) 発明者 黒板 孝信  
 大阪府枚方市招提大谷二丁目番25番1号  
 吉富製薬株式会社創薬研究所内  
 (72) 発明者 坊ヶ内 昌宏  
 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 吉富  
 製薬株式会社創薬研究所内  
 (74) 代理人 100066304  
 弁理士 高宮城 勝

最終頁に続く

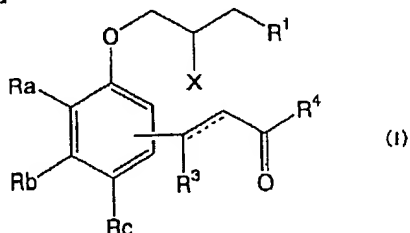
(54) 【発明の名称】 桂皮酸アミド誘導体および3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体

(57) 【要約】

【課題】 5-H T<sub>1A</sub> 受容体に対し高い親和性と5-H T再取り込みの阻害作用を併せ持ち、抗うつ作用発現の速い抗うつ薬等を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式

【化1】

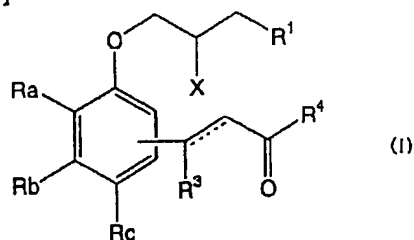


(式中、各記号の定義は明細書中に記載した通りである。) により表される桂皮酸アミド誘導体および3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

【特許請求の範囲】

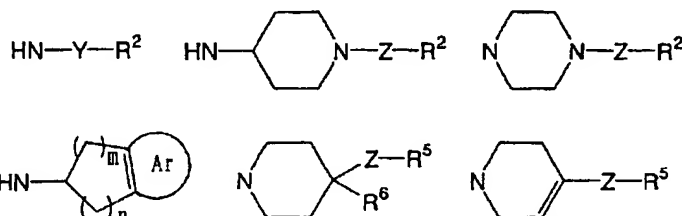
【請求項1】 一般式(I)

【化1】



により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。上記式中、各記号の定義は次の通りである。実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。Xは、①水素原子、②ヒドロキシ基、③炭素数1～8個のアルコキシ基または④ハロゲンを示す。R<sup>1</sup>は、次の式で表される基を示す。

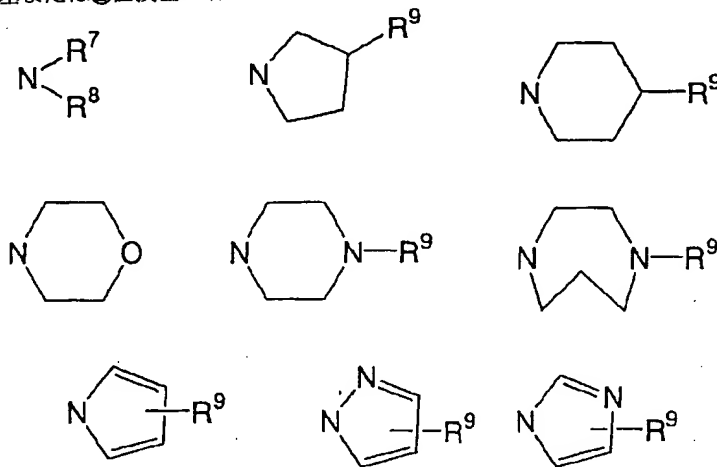
【化2】



(式中、Yは、①置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは②枝分かれしていてもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。Arは、置換基を有していてもよいアリール基を示す。R<sup>2</sup>は、①置換基を有していてもよいアリール基または②置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。R<sup>3</sup>は、①置換基を有していてもよいアリール基または②置換基を有していても

よい芳香族複素環基を示す。Zは、①存在しないか、または②CH<sub>2</sub>を示す。R<sup>4</sup>は、①水素原子、②ヒドロキシ基または③炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。) R<sup>5</sup>は①水素原子、②炭素数1～18個のアルキル基または③ハロゲン原子を示す。R<sup>6</sup>は、次の式で表される基を示す。

【化3】



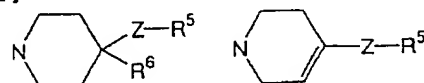
(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、①水素原子、②炭素数1～18個のアルキル基、③置換基を有していてもよいアリールまたは④アラルキルを示す。R<sup>9</sup>は、①水素原子、②置換基を有していてもよいアリール基、③炭素数1～18個のアルキル基、④炭素数1～8個のアルコキシ基または⑤アシル基を示す。)

Ra、Rb、Rcは同一または異なって、それぞれ①水素原子、②炭素数1～18個のアルキル基、③ヒドロキシ基、④炭素数1～8個のアルコキシ基、⑤ハロゲン原子、⑥アシル基、⑦ニトロ基または⑧アミノ基を示す。あるいはRaとRb、またはRbとRcは互いに結合して①-CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、-または②-CH=CH-

H-CH=CH-を形成してもよい。

【請求項2】 一般式(I)において、各記号の定義が次の通りである請求項1記載の化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。Xはヒドロキシ基を示す。R<sup>1</sup>は、次の式で表される基を示す。

【化4】



(式中、R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいフェニル基

3

またはナフチル基を示す。Zは存在しない。R<sup>6</sup>は水素を示す。)

R<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1~4個のアルキル基を示



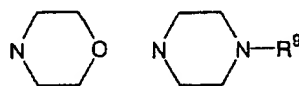
(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子または炭素数1~4個のアルキル基を示す。R<sup>9</sup>はフェニル基または炭素数1~4個のアルキル基を示す。) R a, R b, R cはいずれも水素原子を示す。

【請求項3】 (18) 3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン、(21) 3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピペリジン、(27) (3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニル)モルホリン、(34) 2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナムアミド、(69) 1-(2'-(3-(4-(ナフタレン-1-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(70) 1-(2'-(3-(4-(ナフタレン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(88) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(89) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(90) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(124) 1-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(127) 1-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(128) 1-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(144) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(146) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-

4

す。R<sup>4</sup>は、次の式で表される基を示す。

【化5】



-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(147) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(148) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(171) 1-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)-4-メチルピペラジン、(173) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-メチルピペラジン、(177) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-フェニルピペラジン、(240) (+)-1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(241) (-)-1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(244) 2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナム-N,N-ジメチルアミド、および(248) 2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナム-N,N-ジエチルアミドから選ばれる請求項1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

【請求項4】 請求項1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物から成る医薬。

【請求項5】 ヒトを含む哺乳動物のうつ症状を改善するうつ病治療薬である請求項4記載の医薬。

【請求項6】 請求項1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物から選択された抗うつ作用を有する化合物と薬学的に許容しうる担体から成る医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)神経伝達に作用する化合物に関

する。詳しくは、本発明は中枢神経系における5-ヒドロキシトリプタミン1A (5-HT<sub>1A</sub>) 受容体に選択的なアフィニティを有し、同時にアンタゴニスト活性を示す化合物であり、かつ5-HTの取込みを阻害する活性を有する医薬として有用な新規な桂皮酸アミド誘導体および3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体、および当該化合物を含有するうつ病等の治療薬に関する。5-HTは「セロトニン」としても知られている。

#### 【0002】

【従来の技術】 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対してアンタゴニスト活性を示し、同時に5-HTの再取り込みを阻害する活性を有する化合物として、たとえば1-(4-インドリルオキシ)-3-(4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-プロパノール誘導体 (EP0722941)、4-(4-フルオロフェニ)-1-(6-メチルアミノインダン-1-イルメチル)ピペリジン誘導体 (WO95/33721)、3, 6-ジヒドロ-N-メチル-N-(5-クロロ-2-ピリジニル)-4-(1-ナフタレニル)-1-(2H)ピリジンプロパンアミン誘導体 (米国特許第5472966)、3-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]チアゾール誘導体 (WO97/02269)、S-( $\alpha$ )-N-(2-(3-(2-ナフチル)ピロリジン)エチル)-N-(2-ピリジニル)シクロヘキサノールボキシアミド誘導体 (WO97/40038)、(R)-3-(N-シクロペンチル-N-n-プロピルアミノ)-8-フルオロ-5-N-メチルカルバモイル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン誘導体 (WO96/33710)、3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体 (WO97/36867)、1-(4-インドリルオキシ)-3-(4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール誘導体 (WO97/48698) などが知られている。

【0003】 また、特開昭62-116557号公報には、セロトニン受容体およびムスカリン様アセチルコリン受容体に対する結合能を有し、老年痴呆、アルツハイマー病、脳血管性痴呆などの治療に用いられる2-ヒドロキシ-1-[2-(2-オキソ-4-ピロリジニルメチル)フェノキシ]-3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)プロパンなどの置換ベンジルラクタム類が開示されている。

#### 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 様々な中枢神経系疾患、たとえば、うつ病、不安症等には神経伝達物質ノルアドレナリン (NA) および5-HTの障害が原因と考えられる。すなわち、

5-HT神経伝達の促進は主としてうつ気分および不安に影響し、一方ノルアドレナリン神経伝達の促進は、うつ状態の患者に起こる遅滞症状に影響するものと思われる。うつ病の処置に最も頻繁に使用されるイミプラミン、デシプラミン等の薬剤は、これらの一方、または両者の神経伝達の改善によって作用するものと考えられている。5-HTの活性は、多くの異なるタイプの精神障害に関与していると考えられる。さらに、5-HTは様々な状態、たとえば摂食障害、胃腸障害、心脈管系調節および性的行動にも関係づけられてきた。しかしながら、イミプラミン、デシプラミン等の従来の抗うつ薬は、抗うつ効果発現に3~4週間あるいはそれ以上の長い時間が掛かることが欠点であり、臨床上支障をきたしている。

【0005】 これまで、抗うつ薬の効果発現を早めること、あるいは有効率を向上させることを目的に、各種薬剤の併用が検討されてきた (Journal of Clinical Psychiatry, Vol. 57; Supplement 7; pp25-31)。その中で、選択的セロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) に5-HT<sub>1A</sub> アンタゴニストのピンドロールを併用すると、臨床効果発現は著明に短縮されることが報告された (Journal of Clinical Psychopharmacology, Vol. 17, No. 6, pp. 446-450)。一方、脳内での5-HT放出量は、SSRI単独ではあまり増加しないが、5-HT<sub>1A</sub> アンタゴニストを併用すると顕著に増加することが判っている (Neurochemical Research, Vol. 21, No. 5, 1996, pp. 557-562)。この様な中、抗うつ薬の作用発現に関してBlavierとde Montignyによって「5-HT亢進仮説」が提唱された (Trends in Pharmacological Sciences, 1994, vol. 15, pp. 220-226)。5-HT亢進仮説とは、「抗うつ薬の奏効機転は、終末部での5-HT放出亢進にある。」というもので、これまでの抗うつ薬は単回では5-HT放出をむしろ低下させ、連続投与によってはじめて5-HT放出増加させ、抗うつ効果が発現される。これらのことから、はじめから脳内の5-HT放出を促進する薬物は、即効性抗うつ薬となり得ることが期待される。すなわち、セロトニン再取り込み阻害作用と5-HT<sub>1A</sub> アンタゴニスト作用を併せ持つ化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬と成りえると考えられる。

【0006】 本発明の目的は、5-HT<sub>1A</sub> 受容体のサブグループ、すなわちヒトを含む哺乳動物の中枢神経系における5-HT<sub>1A</sub> 受容体に選択的なアフィニティを有し、同時にアンタゴニスト

10

20

30

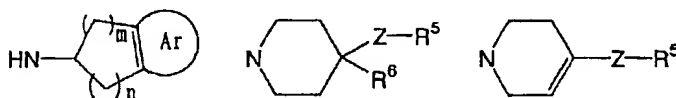
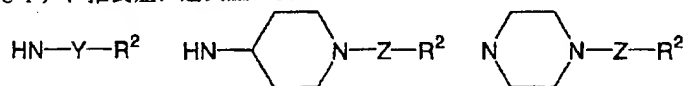
40

50

ト活性を示す化合物であり、かつ 5-HT の取込みを阻害する活性を有する化合物を見出すことにある。すなわち、本発明は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬を提供することと、5-HT によって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、強迫性障害 (OCD)、パニック障害、社会不安障害 (social phobia)、季節性感情障害 (seasonal affective disorder)、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害 (PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー (feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心臓血管系における異常の治療に有用な化合物を提供することを目的としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者等は鋭意検討を行った結果、一般式(Ⅰ)により表される新規桂皮酸アミド誘導体および3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩がセロトニン再取り込み阻害作用と5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニスト作用を併せ持つことを見出し、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬になりうること、および5-HTによって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、脅迫性障害(OCD)、パニック障害、社会不安障害(social phobia)、季節性感情障害(seasonal affective disorder)、拒食症、過食症、夜尿



【0011】(式中、Yは、①置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは②枝分かれしていてもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。Arは、置換基を有していてもよいアリール基を示す。R<sup>1</sup>は、①置換基を有していてもよいアリール基または②置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。R<sup>2</sup>は、①置換基を有していてもよいアリール基または②置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。Zは、①存在しないか、または②CH<sub>3</sub>を示す。R<sup>3</sup>は、①水素原子、②ヒドロキシ基または③炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。)

R' は①水素原子、②炭素数1～18個のアルキル基または③ハロゲン原子を示す。R' は、次の式で表される基を示す。

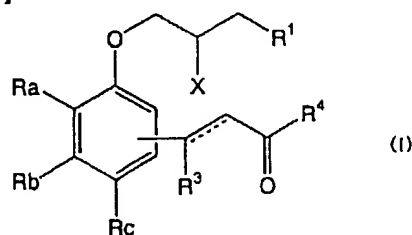
【0 0 1 2】

症、小児多動症、外傷性ストレス障害（PTSD）、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー（feeding disorders）、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常の治療に有用な薬剤となりうることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は次の通りである。

### 1. 一般式 (I)

【0008】

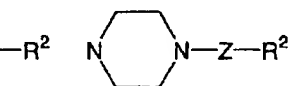
【化 6】



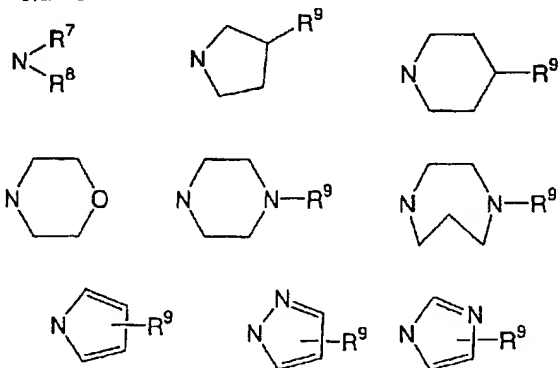
【0009】により表される化合物、その光学活性またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。上記式中、各記号の定義は次の通りである。実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。Xは、①水素原子、②ヒドロキシ基、③炭素数1～8個のアルコキシ基または④ハロゲンを示す。R<sup>1</sup>は、次の式で表される基を示す。

【0 0 1 0】

【化7】



【化8】

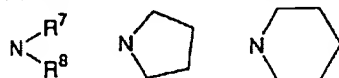


【0013】（式中、R'、R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して、①水素原子、②炭素数1～18個のアルキル基、③置換基を有していてもよいアリールまたは④アラルキルを示

50 す。R' は、①水素原子、②置換基を有していてもよい

アリール基、③炭素数1～18個のアルキル基、④炭素数1～8個のアルコキシ基または⑤アシル基を示す。) R a, R b, R cは同一または異なって、それぞれ①水素原子、②炭素数1～18個のアルキル基、③ヒドロキシ基、④炭素数1～8個のアルコキシ基、⑤ハロゲン原子、⑥アシル基、⑦ニトロ基または⑧アミノ基を示す。あるいはR aとR b、またはR bとR cは互いに結合して①-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または②-CH=CH-CH=CH-を形成してもよい。

【0014】2. 一般式(I)において、各記号の定義が次の通りである前記1記載の化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。Xはヒドロキシ基を示す。R'は、次の式で表



【0018】(式中、R'、R'はそれぞれ独立して、水素原子または炭素数1～4個のアルキル基を示す。R'はフェニル基または炭素数1～4個のアルキル基を示す。)

R a, R b, R cはいずれも水素原子を示す。また、本発明は一般式(I)の桂皮酸アミド誘導体および3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と製薬上許容しうる担体からなる医薬組成物、ならびに一般式(I)の新規桂皮酸アミド誘導体及び3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬も提供する。

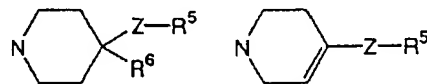
【0019】

【発明の実施の形態】上記一般式(I)における各基の具体例は次の通りである。R'のYにおける置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを示し、置換基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1～4個のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどの炭素数1～8個のアルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、水素などを示す。R'のYにおける枝分かれしてもよい炭素数1～8個のアルキレンとはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1,1-ジメチルエチレン、2,2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1,1

される基を示す。

【0015】

【化9】

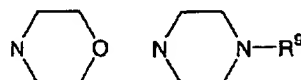


【0016】(式中、R'は、置換基を有していてもよいフェニル基またはナフチル基を示す。Zは存在しない。R'は水素を示す。)

R'は水素原子または炭素数1～4個のアルキル基を示す。R'は、次の式で表される基を示す。

【0017】

【化10】



ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3,3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどが挙げられ、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレンが好ましい。

【0020】Ar、R'、R'、R'、R'、R'における置換基を有していてもよいアリールとは、フェニル、ナフチルなどを示す。R'においては、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)や3,4-ジメチルフェニルが好ましい。R'、R'における置換基を有していてもよい芳香族複素環基とはピリジル、フリル、チエニル、ピリミジニル、インドール-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、3,4-メチレンジオキシフェニルなどを示す。これらの置換基とは、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素など)、ハロアルキル(フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど)、炭素数1～4個のアルキル(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど)、炭素数1～8個のアルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなど)、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、炭素数1～4個のモノまたはジアルキルアミノ(メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノなど)、アシル(アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、炭素数2～6個のアルケニル(ビニル、1-プロベニル、2-プロベニル、3-プロベニルなど)、炭素数2～6個のアルキニル(エチニル、1-プロビニル、2-プロビニルなど)、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、C1～C4アルキル-S(O)t-、フェニル-S(O)t-(tは0、1



12

ジン-1-イル、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3-ブロモフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル、

[0023] 4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(2-プロモフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(2,3-ジメトキシフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3,5-ジメトキシフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3,5-ジメチルフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3,5-ジクロロフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(2,6-ジメトキシフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(1-ナフチル)ピペリジン-1-イル、4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-イル、4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-(インドール-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-(4-フルオロベンジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(4-クロロベンジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(4-プロモベンジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

【0024】4-（4-クロロフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（4-ブロモフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（4-メトキシフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（4-メチルフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（3-クロロフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（3-フルオロフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（3-ブロモフェニル）-3,

[b] チオフェン-2-イル) ピペリジン-1-イル、  
4-ベンジルピペリジン-1-イル、4-(4-フルオ  
ロベンジル) ピペリジン-1-イル、4-(4-クロロ 40  
ベンジル) ピペリジン-1-イル、4-(4-プロモベ  
ンジル) ピペリジン-1-イル、4-フェニルピペリジ  
ン-1-イル、4-(4-フルオロフェニル) ピペリジ  
ン-1-イル、4-(4-クロロフェニル) ピペリジン  
-1-イル、4-(4-プロモフェニル) ピペリジン-  
1-イル、4-(4-メトキシフェニル) ピペリジン-  
1-イル、4-(4-メチルフェニル) ピペリジン-1  
-イル、4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペ  
リジン-1-イル、4-(3-クロロフェニル) ピペリ  
ジン-1-イル、4-(3-フルオロフェニル) ピペリ 50

6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(3-メトキシフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(3-メチルフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2-フルオロフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2-クロロフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2-ブロモフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2-メチルフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2-メトキシフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(3、4-ジクロロフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(3、4-ジメチルフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

【0025】4-(3、4-ジメトキシフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(3、4-メチレンジオキシフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2、3-ジメトキシフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2、3-ジメチルフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2、3-ジクロロフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(3、5-ジメトキシフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(3、5-ジメチルフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(3、5-ジクロロフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2、6-ジメトキシフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(3、4、5-トリメトキシフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(1-ナフチル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2-ナフチル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(インドール-2-イル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イルなどが挙げられる。

【0026】R<sup>1</sup>としては4-(3、4-ジメチルフェニル)ピペリジン-1-イル、4-(1-ナフチル)ピペリジン-1-イル、4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-イル、4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-(3、4-ジメチルフェニル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(1-ナフチル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(2-ナフチル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-(6-メト

キシナフタレン-2-イル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、などが特に好ましい。

【0027】R<sup>1</sup>としては、水素原子、炭素数1~4個のアルキル(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)が好ましい。R<sup>1</sup>の具体例としては、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジブチルアミノ、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ、フェネチルアミノ、3-フェニルプロピルアミノ、4-フェニルブチルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、

(1、1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、1-ピロリル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-メトキシピペリジン-1-イルなどが挙げられる。R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>としては環上に0から3個存在してもよく、水素原子、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、メトキシ、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アセチルなどが挙げられる。

【0028】一般式(1)の好ましい化合物としては、(18)3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン、(21)3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピペリジン、(27)(3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニル)モルホリン、(34)2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナムアミド、(69)1-(2'-(3-(4-(ナフタレン-1-イル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(70)1-(2'-(3-(4-(ナフタレン-2-イル)-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(88)1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(89)1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(90)1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(124)1-(2'-(2-ヒドロキシ-3

—(4—(3, 4-ジメチルフェニル)—3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(127) 1—(2'—(3—(3, 6-ジヒドロ-4—(ナフタレン-1-イル)—2H-ピリジン-1-イル)—2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(128) 1—(2'—(3—(3, 6-ジヒドロ-4—(ナフタレン-2-イル)—2H-ピリジン-1-イル)—2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、

【0029】(144) 1—(2'—(2-ヒドロキシ-3—(4—(3, 4-ジメチルフェニル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(146) 1—(2'—(2-ヒドロキシ-3—(4—(ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(147) 1—(2'—(2-ヒドロキシ-3—(4—(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(148) 1—(2'—(2-ヒドロキシ-3—(4—(6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(171) 1—(2'—(3—(3, 6-ジヒドロ-4—(ナフタレン-2-イル)—2H-ピリジン-1-イル)—2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル)—4-メチルピペラジン、(173) 1—(2'—(2-ヒドロキシ-3—(4—(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル)—4-メチルピペラジン、(177) 1—(2'—(2-ヒドロキシ-3—(4—(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル)—4-フェニルピペラジン、(240) (+)-1—(2'—(2-ヒドロキシ-3—(4—(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(241) (-)-1—(2'—(2-ヒドロキシ-3—(4—(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリ

ン、(244) 2'—(2-ヒドロキシ-3—(4—(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド、および(248) 2'—(2-ヒドロキシ-3—(4—(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジエチルアミドから選ばれる化合物またはその医薬上許容しうる塩が挙げられる。番号は実施例番号を示す。

【0030】一般式(I)の化合物の医薬上許容しうる塩としては無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)または有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられる。一般式(I)の化合物およびその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式(I)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

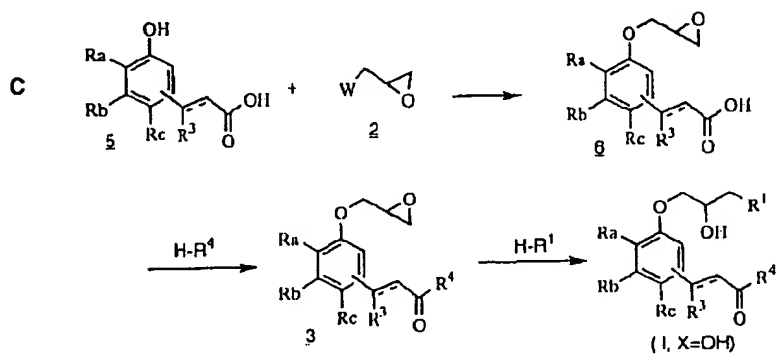
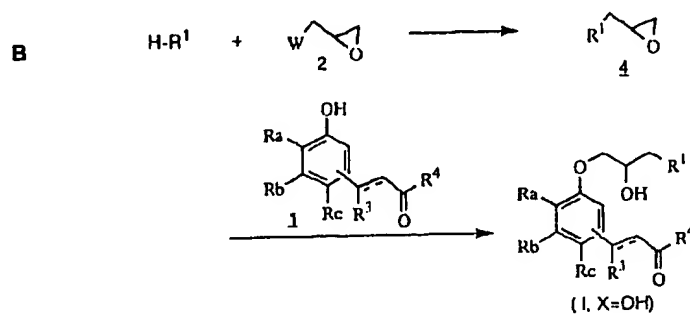
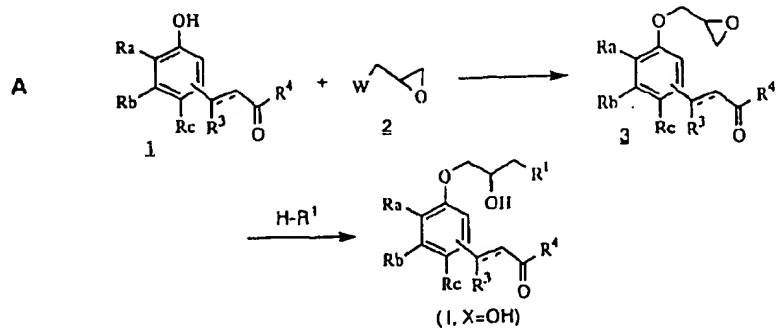
【0031】一般式(I)の化合物および一般式(I)に含まれる本発明化合物、ならびに中間体化合物は以下に示す方法によって合成することができる。なお、下記反応式における各記号は特に示さない限り前記と同義である。一般式(I)で表される化合物の一般的な合成法は多数知られており、以下にその代表的な反応式A、B、C、D、E、Fを示す。式中、記号Wは、有機合成における脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、メシレート、トシレート、ノシレート、トリフレートなどを表す。脱離基(または離核基)は有機合成の当業者に良く知られている。

【0032】

【化11】

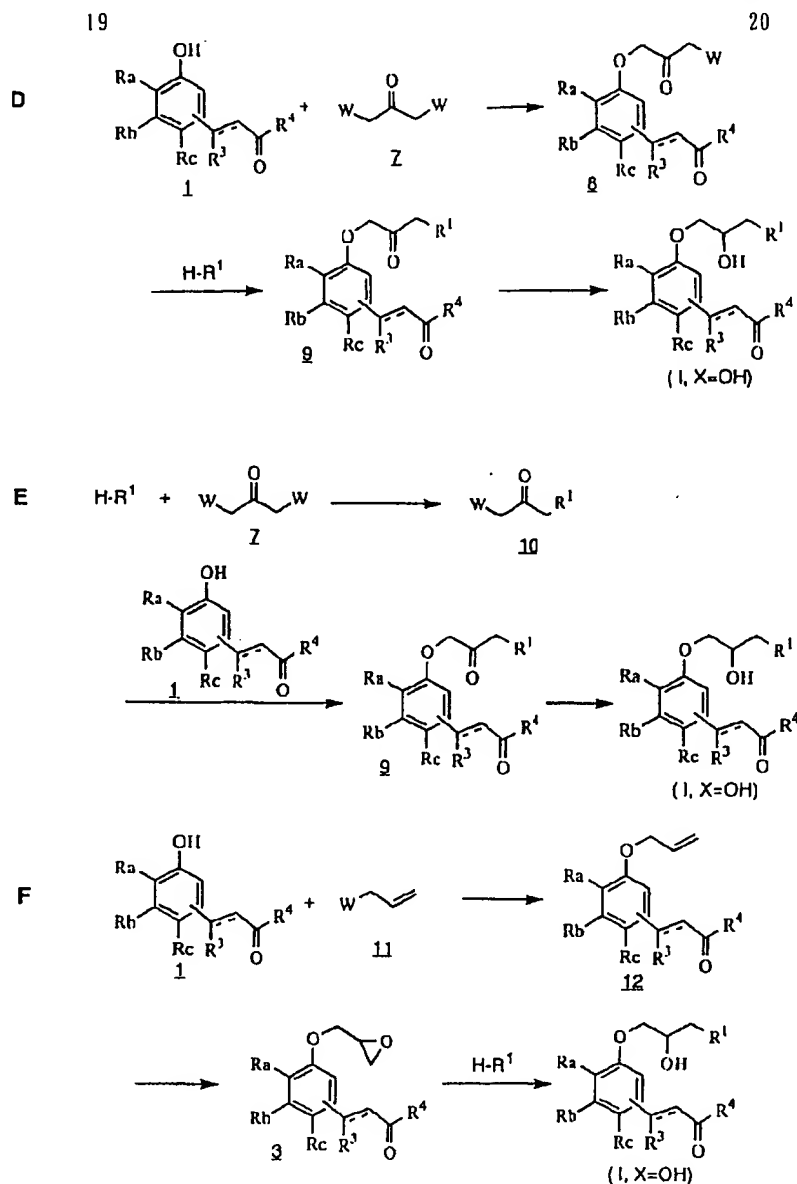
17

18



{ 0 0 3 3 }

30 【化 1 2】



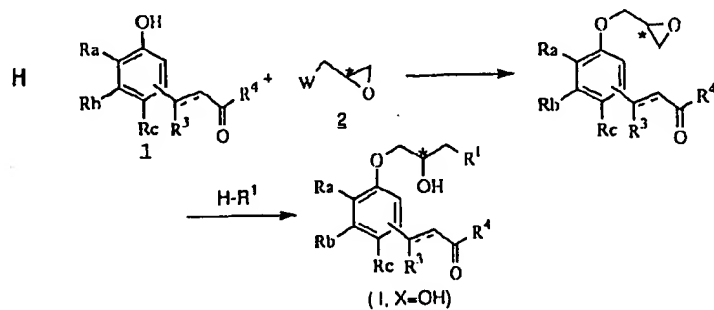
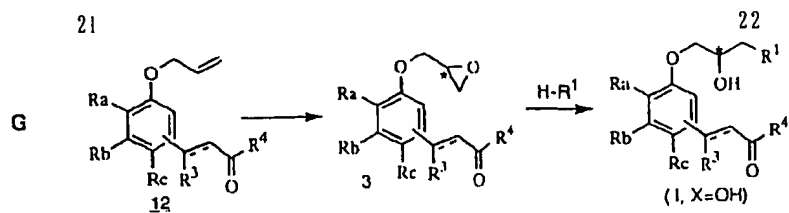
【0034】フェノール誘導体(1)と、1位に脱離基を有する2, 3-エポキシプロパン類(2)との反応に続く、H-R' との反応による方法(反応式A)、H-R' と、1位に脱離基を有する2, 3-エポキシプロパン類(2)との反応に続く、フェノール誘導体(1)との反応による方法(反応式B)、カルボン酸誘導体

(5)と1位に脱離基を有する2, 3-エポキシプロパン類(2)との反応で得られた生成物(6)をアミド化し、中間体(3)へと導いた後、H-R' と反応させる方法(反応式C)、フェノール誘導体(1)と、1, 3-位に脱離基あるいは離核基を持つ2-プロパノン類(7)との反応の後、H-R' との反応を行い、得られる生成物(9)を還元する方法(反応式D)、H-R' と1, 3-位に脱離基あるいは離核基を持つ2-プロパノン類(7)との反応の後、フェノール誘導体(1)と

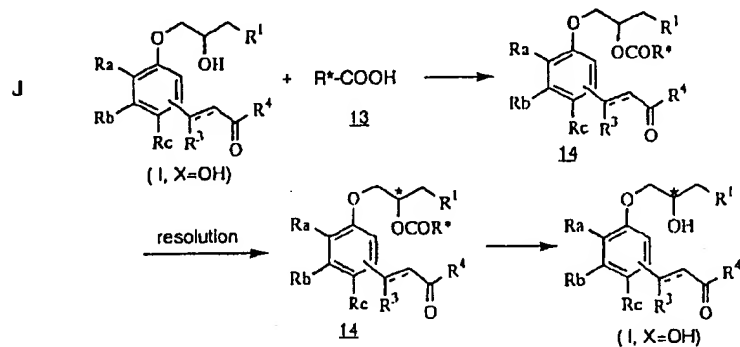
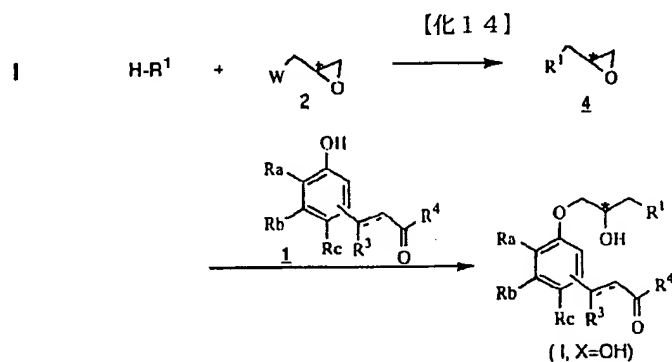
の反応を行い、得られる生成物(9)を還元する方法(反応式E)、フェノール誘導体(1)と3-アリルプロパノイドのように、3位に脱離基あるいは離核基を持つアリル化合物(11)との反応で得られる生成物(12)のエポキシ化を行い、引き続きH-R' と反応させる方法(反応式F)などがあげられる。しかしながら、一般式(I)の化合物を合成するための方法は、ここに挙げた方法以外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。特に、光学活性な一般式(I)の化合物(X=OH)は、下記の反応式G、H、I、J、K、L、Mのようにして合成することができる。

【0035】

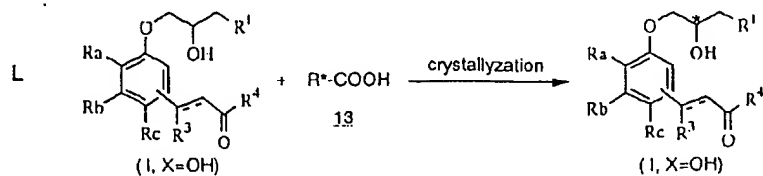
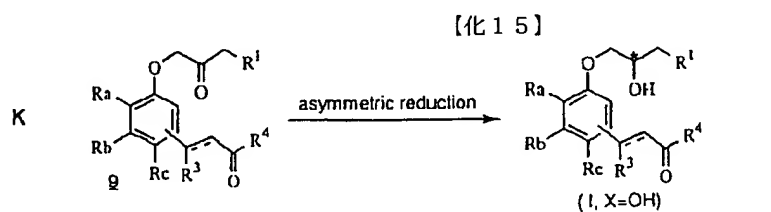
【化13】



[ 0036 ]

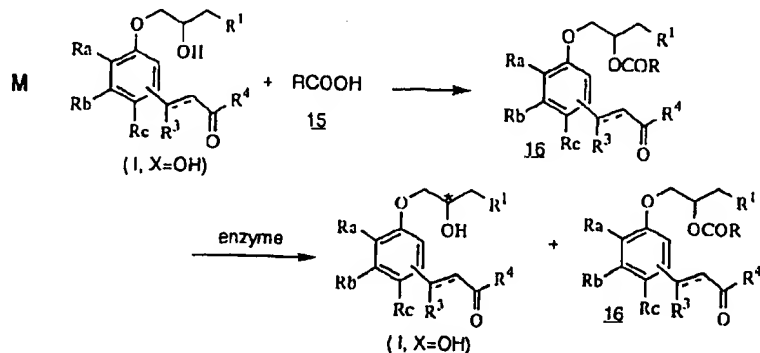


[ 0037 ]



【0038】

【化16】

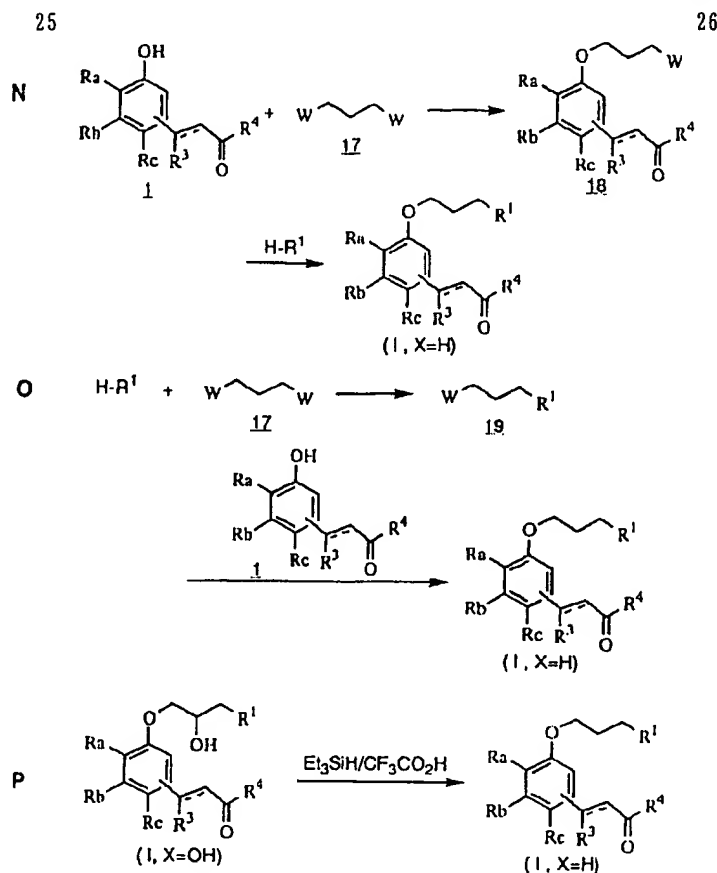


【0039】上記式中、記号R\*は、光学活性なカルボン酸のカルボキシル基以外の部分を表す。反応式Fで得られる中間体(12)を光学活性な塩基や不斉リガンドを触媒量あるいは化学量論量用いて不斉エポキシ化を行い、得られた光学活性な中間体(3)とH-R'との反応による方法(反応式G)、フェノール誘導体(1)と、光学活性な1位に脱離基を有する2,3-エポキシプロパン誘導体(2)との反応の後、H-R'と反応させる方法(反応式H)、H-R'と、光学活性な1位に脱離基を有する2,3-エポキシプロパン誘導体(2)との反応の後、フェノール誘導体(1)と反応させる方法(反応式I)、式(I)で表されるラセミ混合物を、光学活性なカルボン酸(13)と縮合させ、光学活性なエステル(14)に変換した後、結晶化あるいはカラムクロマトグラフィーなどにより、2つのジアステレオマーを分割する方法(反応式J)、反応式DおよびEで得

られる中間体(9)を、キラルなリガンドを用いて不斉還元する方法(反応式K)、式(I)で表されるラセミ混合物と、光学活性なカルボン酸(13)との間で塩を生成させることにより、結晶性の違いを利用して両異性体を分割する方法(反応式L)、式(I)で表されるラセミ混合物を、カルボン酸と縮合反応により、いったんエステルとした後、酵素を用いてエナンチオ選択的にエステルを加水分解する方法(反応式M)などがあげられる。しかしながら、光学活性な式(I)の化合物を得るための方法は、ここに挙げた方法以外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。Xが水素原子である一般式(I)の化合物は、下記反応式N、O、Pのように合成することができる。

【0040】

【化17】

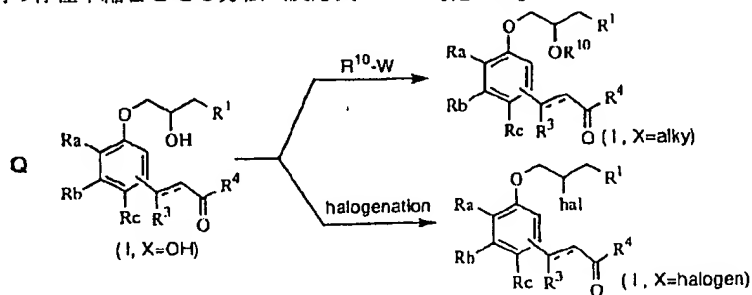


【0041】フェノール誘導体 (1) と 1、3 位に脱離基あるいは離核基を持つプロパン誘導体 (17) との反応により中間体 (18) を合成し、この中間体 (18) と H-R<sup>1</sup> とを脱酸剤の存在下縮合させる方法 (反応式 N) や、H-R<sup>1</sup> と、1、3 位に脱離基あるいは離核基を持つプロパン誘導体 (17) との反応により中間体 (19) を合成し、この中間体 (19) とフェノール誘導体 (1) とを脱酸剤の存在下縮合させる方法 (反応式

O) 及び、式 (I, X=OH) で表される化合物のヒドロキシル基を還元する方法 (反応式 P) などがあげられる。また、一般式 (I) で表される化合物のうち、X=アルコキシ、ハロゲンの化合物は、反応式 Q のように、X=OH である一般式 (I) の化合物から誘導することができる。

【0042】

【化 18】



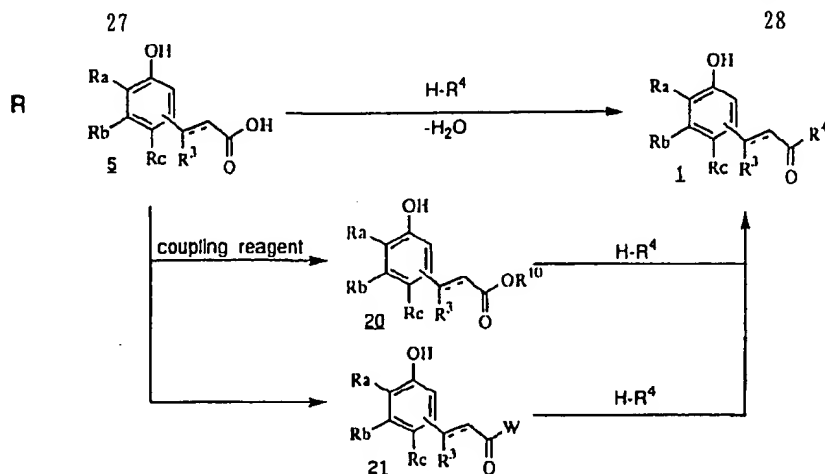
【0043】記号 R<sup>10</sup> はアルキル基を示す。X=OH である一般式 (I) の化合物のヒドロキシ基を、アルキル化あるいはハロゲン化することにより、それぞれ X が、アルコキシ基、ハロゲン原子の化合物を合成することができる (反応式 Q)。反応式 A、B、D、E、F、H、

I、N、O で使用されるフェノール誘導体 (1) は、反応式 R の方法によって合成が可能である。

【0044】

【化 19】



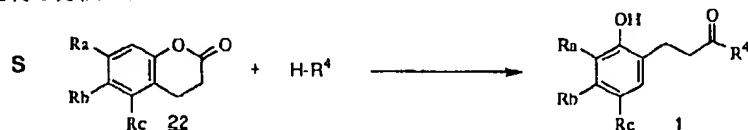


【0045】フェノール誘導体 (1) は、カルボン酸誘導体 (5) を、種々の縮合剤と共に  $\text{H-R}^4$  と反応させる、エステル化した後に  $\text{H-R}^4$  と反応させる、あるいはいったん酸ハロゲン化物のような活性化させた状態にした後、 $\text{H-R}^4$  と反応させる、などの方法によって合成することができる (反応式 R)。しかしながら、フェノール誘導体 (1) を得る方法は、ここに挙げた方法以

外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。特に、3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体は、反応式 S のように、ジヒドロクマリン誘導体 (22) と、 $\text{H-R}^4$  との反応で得ることができる。

【0046】

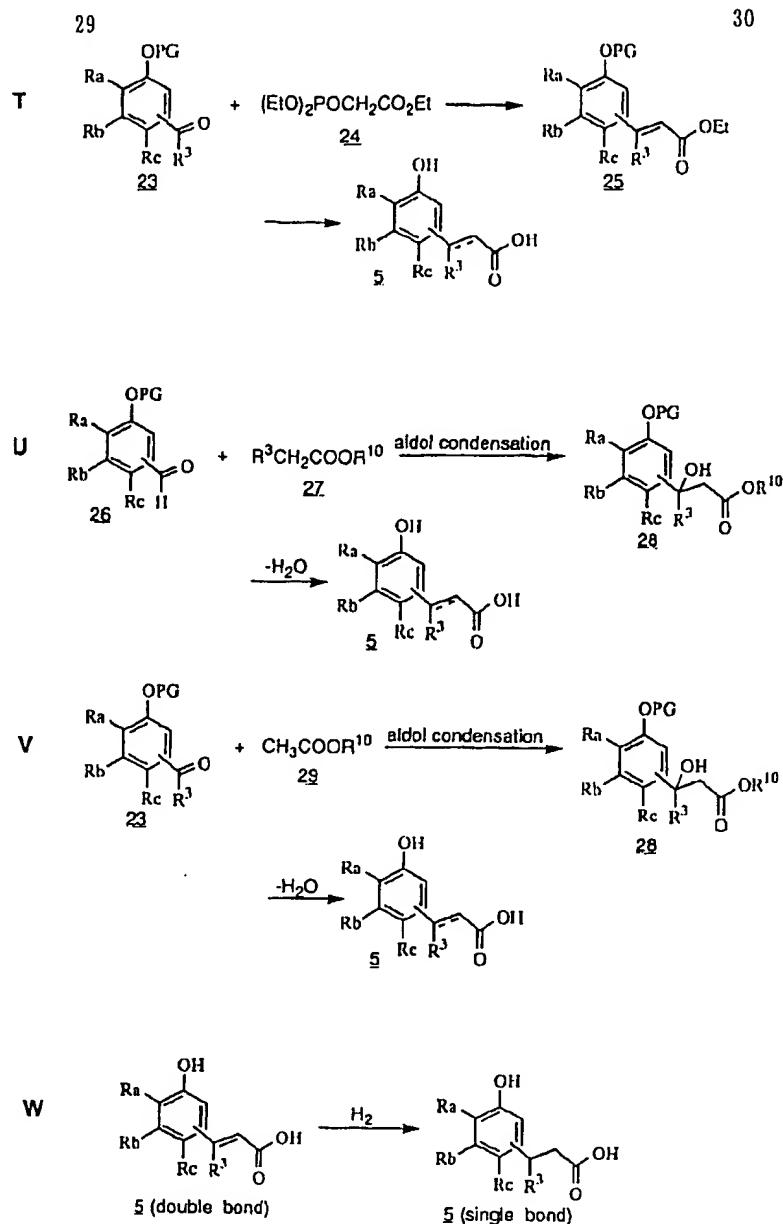
【化 20】



【0047】反応式 C、R で使用されるカルボン酸誘導体 (5) は、反応式 T、U、V、W に示す方法により合成することができる。

【0048】

【化 21】



【0049】記号PGは、水酸基の求核性を隔離するために保護基を意味する。保護基としては、メトキシメチル基、ベンジル基、メチル基、アセチル基、メトキシエチル基などの有機合成化学者によく知られている水酸基の保護基を示す。カルボン酸中間体(5)は、(23)で表される中間体をジエチルホスホノアセティックアシッドエチルエステル(24)のようなホーナーエモンズ試薬と反応させることにより誘導することができる(反応式T)。またベンズアルデヒド誘導体(26)と、式(27)で表されるようなアルキルエステルとのアルドール反応ののち、生成したアルコール体(28)の脱水反応によっても得ることができる(反応式U)。同様に、中間体(23)と、酢酸エステル(29)とのアルドール反応ののち、生成したアルコール体(28)の脱水反応によっても得ることができる(反応式V)。このようにして得られた中間体(5)の水素添加反応を

行うことで、単結合中間体(5)を得ることができる(反応式W)。再度、これらの化合物を合成するための方法は、ここに挙げた以外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。最終的に本発明の一般式(I)に到るこれらの反応およびその適用は、有機化学合成の当業者によく知られたものである。条件および試薬を、記載されたものだけでなく、本発明化合物を含む特別な一般式(I)の化合物を合成するための方法に適用するための改良は、合成化学者に知られている。より詳細に記載するために、各合成例を実施例の項に記載する。

【0050】上記のようにして得られる一般式(I)の化合物は、5-HT<sub>1A</sub>受容体に対し高い親和性を有し、且つ5-HT再取り込みの強い阻害作用も併せ持つことから、セロトニン作動性の神経伝達の機能障害に伴う疾

病に対する有効な薬剤となりうる。すなわち、本発明化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬として有用であり、また 5-HT によって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、脅迫性障害 (OCD)、パニック障害、社会不安障害 (social phobia)、季節性感情障害 (seasonal affective disorder)、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害 (PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー (feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心血管系における異常、ドラッグの濫用等、ヒトを含む哺乳類の治療においても有用である。本発明の化合物を医薬として用いる場合、哺乳類へ、薬学上許容される量の一般式 (I) の化合物又は薬学上許容されるその酸付加塩を全身投与することを含む。投与量は、各ケースに於いて、注意深く調整しなければならず、かつ年齢、体重、及び被検体の状態、投与ルート及び病気の性質及び重さを考慮して、一般に、非経口投与の場合には 1 日の投与量は、0.01~100mg/kg、好ましくは 0.1~1mg/kg であり、経口投与の場合には 0.5~10mg/kg、好ましくは 1~5mg/kg である。投与は、経口、直腸及び非経口 (例として、筋肉、静脈内、経皮及び皮下が挙げられる) 投与を含む。

【0051】本発明の化合物は、抗うつの目的で、単一の治療剤として、または他の治療剤との混合物として投与されても良い。治療上、これらは一般に、一般式

(I) の化合物の抗うつ量又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体からなる薬学的な組成物として与えられる。ユニット投与量あたり、約 1~500mg の活性成分を与える薬学的な組成物が望ましく、従来からの方法により、錠剤、ロゼンジ (舐剤)、カプセル、粉末、水性または油性懸濁液、シロップ、エリキシル、及び水溶液として調製される。使用する薬学的な組成物の性質は、当然、目的の投与ルートに依る。例えば、経口組成物は、錠剤またはカプセルでもよく、結合剤 (でんぷん等) 及び湿潤剤 (ラウリル硫酸ナトリウム等) のような従来の賦形剤を含有していても良い。従来の薬学的なビヒクルを含む本化合物の溶液または懸濁液を、静脈注射用の水溶液又は筋肉注射用の油性懸濁液のような、非経口投与用に用いても良い。

【0052】

【実施例】以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例、実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。以下に実施例に於いて、温度は摂氏で表されており、融点は補正を行っていない。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル特性は、テトラメチルシラン (TMS) を比較標準に用い、これに對

する化学シフト ( $\delta$ ) を ppm で表している。 $^1\text{H-NMR}$  スペクトルデータの様々なシフトにおける相対面積は、分子中の官能基の水素原子の数に相当する。シフトの多重度に関する性質は、幅広い (broad)、幅広い 1 重線 (bs)、1 重線 (s)、多重線は (m)、5 重線は (penth)、4 重線は (q)、3 重線は (t)、又は 2 重線は (d) と記載されている。DMSO-d<sub>6</sub> は、重水素化ジメチルスルホキシドの略語として、CDCI<sub>3</sub> は重水素化クロロホルムの略語として用いており、その他の略語は慣用のものを使用している。カップリング定数 J の単位は Hz で表記した。分析薄層クロマトグラフィー (TLC) は 0.25mm の EM シリカゲル 60F-254 を塗布したガラス板上で行った。また、分取クロマトグラフィーは EM シリカゲルを用いて行った。使用した溶媒は試薬グレードのものをを用いた。

【0053】原料合成例 1

3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオンアミド

氷冷下、30mL のアンモニア水にジヒドロクマリン 20mL を加え、激しく攪拌した。この不均一系混合物に、テトラヒドロフラン 5mL を加えると直ちに発熱が生じ、均一系となった。反応終了を TLC で確認後、塩酸にて中和、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧下濃縮して白色固体 19g を得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。融点 71-73℃

【0054】原料合成例 2

4-(3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン)モルホリン

モルホリン 11mL を含む THF (テトラヒドロフラン) 10mL に、氷冷下、ジヒドロクマリン 15mL を加え、激しく攪拌した。反応終了を TLC で確認後、塩酸にて中和、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧下濃縮することで白色固体 25g を得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。融点 63-66℃

【0055】原料合成例 3

2'-ヒドロキシシナナムアミド

2'-ヒドロキシ桂皮酸メチルエステル 15g とアンモニア水 300mL を 40~50℃ にて 7 日間攪拌した。TLC にて原料が消失したことを確認し、塩酸にて中和後、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧下濃縮して黄色固体 10g を得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

【0056】原料合成例 4

1-(2'-ヒドロキシシナモイル)ピロリジン

2'-ヒドロキシ桂皮酸 30g を 150mL のクロロホルムに懸濁させ 0℃ に冷却した。ここへ塩化チオニル 1

8 mL とジメチルホルムアミド 0.5 mL を加え徐々に加熱しながら 1 時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。ここへテトラヒドロフラン 50 mL を加え、テトラヒドロフラン溶液とし、0℃ に冷却しながら激しく攪拌した。ピロリジン 35 mL のテトラヒドロフラン溶液 150 mL を、上記酸クロライドのテトラヒドロフラン溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を 60℃ にて 30 分間攪拌、冷却後塩酸にて中和し、得られた結晶を水および酢酸エチルで洗浄し、白色固体 25 g を得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , +DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.90 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.56 (t,  $J=6.9$ , 2H), 3.63 (t,  $J=6.9$ , 2H), 6.82 (t,  $J=7.8$ , 1H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (t,  $J=7.3$ , 1H), 7.42 (d,  $J=5.9$ , 1H), 7.87 (d,  $J=15.6$ , 1H), 9.43 (bs, 1H)

#### 【0057】原料合成例 5

4-(2'-ヒドロキシシナモイル) モルホリン  
2'-ヒドロキシ桂皮酸 25 g を 150 mL のクロロホルムに懸濁させ 0℃ に冷却した。ここへ塩化チオニル 25 mL とジメチルホルムアミド 1.0 mL を加え徐々に加熱しながら 1 時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。テトラヒドロフラン 100 mL を加えテトラヒドロフラン溶液としたのち、0℃ に冷却しながら激しく攪拌した。モルホリン 40 mL を、上記溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を 60℃ にて 30 分間攪拌、冷却後塩酸にて中和し、得られた結晶を水及び酢酸エチルで洗浄し、白色固体 19 g を得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , +DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.71 (bs, 8H), 6.83 (t,  $J=7.3$ , 1H), 6.92 (dd,  $J=2.5$ , 7.3, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.40-7.72 (m, 1H), 7.87 (d,  $J=15.6$ , 1H), 9.43 (bs, 1H)

#### 【0058】原料合成例 6

1-(2'-ヒドロキシシナモイル) ピペリジン  
2'-ヒドロキシ桂皮酸 10 g を 100 mL のクロロホルムに懸濁させ 0℃ に冷却した。ここへ塩化チオニル 10 mL とジメチルホルムアミド 0.5 mL を加え徐々に加熱しながら 1 時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。テトラヒドロフラン 100 mL を加えテトラヒドロフラン溶液としたのち、0℃ に冷却しながら激しく攪拌した。ピペリジン 15 mL を、上記溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を 60℃ にて 30 分間攪

拌、冷却後塩酸にて中和し、得られた結晶を水及び酢酸エチルで洗浄し、油状物 13 g を得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0059】原料合成例 7

4-(5'-クロロ-2'-ヒドロキシシナモイル) モルホリン

5'-クロロ-2'-ヒドロキシ桂皮酸 9 g を 70 mL のクロロホルムに懸濁させ 0℃ に冷却した。ここへ塩化チオニル 6.6 mL とジメチルホルムアミド 0.5 mL を加え徐々に加熱しながら 1 時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。テトラヒドロフラン 50 mL を加えテトラヒドロフラン溶液としたのち、0℃ に冷却しながら激しく攪拌した。モルホリン 10 mL を、上記溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を 60℃ にて 30 分間攪拌、冷却後塩酸にて中和し、得られた結晶を水及び酢酸エチルで洗浄し、白色固体 8.8 g を得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

#### 20 【0060】原料合成例 8

1-(2'-ヒドロキシ- $\beta$ -メチルシナモイル) ピロリジン

2'-ヒドロキシ- $\beta$ -メチル桂皮酸 6 g を 1000 mL のクロロホルムに懸濁させ 0℃ に冷却した。ここへ塩化チオニル 9 mL とジメチルホルムアミド 0.3 mL を加え徐々に加熱しながら 1 時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。テトラヒドロフラン 50 mL を加えテトラヒドロフラン溶液としたのち、0℃ に冷却しながら激しく攪拌した。ピロリジン 10 mL を、上記溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を 60℃ にて 30 分間攪拌、冷却後塩酸にて中和し、水層を 3 回酢酸エチルにて抽出した。有機層を集め、飽和食塩水で分液後、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。固形物を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、得られたオイル状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、白色結晶 2.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.89 (m, 4H), 2.39 (d,  $J=1.5$ , 3H), 3.46 (t,  $J=6.8$ , 2H), 3.56 (t,  $J=6.3$ , 2H), 6.12 (s, 1H), 6.88 (t,  $J=6.3$ , 1H), 6.95 (d,  $J=7.8$ , 1H), 7.11 (d,  $J=7.8$ , 1H), 7.16 (t,  $J=6.3$ , 1H)

#### 【0061】原料合成例 9

1-(3'-ヒドロキシフェニル) シンナムアミド  
3'-ヒドロキシ桂皮酸メチルエステル 10 g とアンモニア水 200 mL を 40~50℃ にて 5 日間攪拌した。TLC にて原料が消失したことを確認し、塩酸にて中和後、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水

で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧下濃縮して黄色固体5gを得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。融点41-44℃

【0062】原料合成例10

1-(3'-ヒドロキシシンナモイル)ピロリジン

3'-ヒドロキシ桂皮酸10gを100mLのクロロホルムに懸濁させ0℃に冷却した。ここへ塩化チオニル8mLとジメチルホルムアミド0.5mLを加え徐々に加熱しながら2時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。テトラヒドロフラン50mLを加えテトラヒドロフラン溶液としたのち、0℃に冷却しながら激しく攪拌した。ピロリジン12mLを、上記溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を60℃にて30分間攪拌、冷却後塩酸にて中和し、得られた結晶を水及び酢酸エチルで洗浄し、白色固体9gを得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

【0063】原料合成例11

1-(2'-(3-クロロプロピル-1-イル)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-ヒドロキシシンナモイル)ピロリジン(原料合成例4)7g、炭酸カリウム13g、3-プロモ-1-クロロプロパン20gをジメチルホルムアミド50mLに加え、90℃にて5時間過熱攪拌した。冷却後、水にあげ、水槽を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物を10g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.01 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.29 (m, 3H), 3.58 (m, 6H), 3.78 (t, J=7.3 Hz, 2H), 4.19 (t, J=7.3 Hz, 2H), 6.84 (d, 1H, J=14.4), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.51 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J=14.4 Hz, 1H)

【0064】原料合成例12

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミド

3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオンアミド23gを水酸化カリウム水溶液(15g/150mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン16gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のカラムクロマトグラフィー処理(ヘキサン/酢酸エチル)を行い、表題化合物15gを得た。融点56-58℃

【0065】原料合成例13

4-(3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオン)モルホリン

4-(3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン)モルホリン20gを水酸化カリウム水溶液(11g/100mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン19gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のカラムクロマトグラフィー処理(ヘキサン/酢酸エチル)を行い、表題化合物16gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.60-2.75 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.55 (bs, 4H), 3.60 (bs, 4H), 3.89 (dd, J=6.4, 11.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, J=2.4, 11.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H)

【0066】原料合成例14

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナムアミド

2'-ヒドロキシシンナムアミド25gを水酸化カリウム水溶液(28g/200mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン26gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理(ヘキサン/酢酸エチル)を行い、黄色固体16gを得た。融点44-46℃

【0067】原料合成例15

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-ヒドロキシシンナモイル)ピロリジン19gを水酸化カリウム水溶液(20g/150mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン25gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理(ヘキサン/酢酸エチル)を行い、黄色固体11gを得た。融点60-62℃

【0068】原料合成例16

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-ヒドロキシシンナモイル)モルホリン30gを水酸化カリウム水溶液(25g/300mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン35gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル

にて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理（ヘキサン/酢酸エチル）を行い、黄色固体16gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.80 (m, 1H), 2.92 (t, J=4.9, 1H), 3.72 (bs, 8H), 4.03 (td, J=5.4, 10.7, 1H), 6.90 (d, J=8.3, 1H), 6.99 (t, J=7.8, 1H), 7.10 (d, J=15.1, 1H), 7.28 (t, J=7.3, 1H), 7.48 (d, J=7.8, 1H), 7.88 (d, J=15.7, 1H)

#### 【0069】原料合成例17

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピペリジン

1-(2'-ヒドロキシシンナモイル)ピペリジン13gを水酸化カリウム水溶液(20g/200mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン21gを室温下に加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理（ヘキサン/酢酸エチル）を行い、油状物13gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58-1.78 (m, 6H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.90-2.94 (m, 1H), 3.40 (bs, 1H), 3.58-3.77 (m, 4H), 4.02-4.17 (m, 1H), 4.21-4.33 (M, 1H), 6.88-7.18 (m, 3H), 7.23-7.38 (m, 1H), 7.43-7.58 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H)

#### 【0070】原料合成例18

4-(5'-クロロ-2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イル)オキシシンナモイル)モルホリン

4-(5'-クロロ-2'-ヒドロキシシンナモイル)モルホリン8.4gを水酸化カリウム水溶液(3.3g/100mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン10gを室温下に加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0071】原料合成例19

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナモイル)ピロリジン

1-(2'-ヒドロキシ-β-メチルシンナモイル)ピロリジン2gを水酸化カリウム水溶液(1g/30mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン2gを室温

下に加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮し、油状物2.2gを得た。この粗成体は、精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0072】原料合成例20

3'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナムアミド

3'-ヒドロキシシンナミド7gを水酸化カリウム水溶液(10g/100mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン10gを室温下に加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮し、油状物7gを得た。この粗成体は、精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0073】原料合成例21

1-(3'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(3'-ヒドロキシシンナモイル)ピロリジン15gを水酸化カリウム水溶液(8.5g/100mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン10gを室温下に加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮し、油状物7gを得た。この粗成体は、精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0074】原料合成例22

(-)-4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン

ジメチルホルムアミド70mLに水素化ナトリウム0.9gを加え、氷零下に冷却したのち、4-(2'-ヒドロキシシンナモイル)モルホリン5.1gを加えこの温度にて攪拌を続けた。30分後、(2R)-(-)-グリシジルトシラート5.0gを加え氷浴を外し、室温で2時間攪拌した後、水にあげ酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機溶媒を減圧下留去すると、淡黄色結晶が得られた。この結晶を酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物5.2gを得た。融点112-114℃, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -66.8° (c0.1, メタノール), 96% ee (DAICEL CHIRALPAK AS, ヘキサン-イソプロピルアルコール=4/1, flow rate 1.0mL/min, detect at 254nm, 19.2min (+)-form, 22min (-)-form)

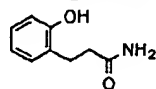
#### 【0075】原料合成例23

(+)-4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン

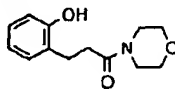
ジメチルホルムアミド70mLに水素化ナトリウム0.

39

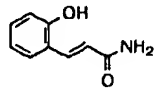
9 g を加え、氷零下に冷却したのち、4-(2'-ヒドロキシシナモイル) モルホリン 5.1 g を加えこの温度にて攪拌を続けた。30 分後、(2S)-(+)-グリシルトシラート 5.0 g を加え氷浴を外し、室温で 2 時間攪拌した後、水にあげ酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機溶媒を減圧下留去すると、淡黄色結晶が得られた。この結晶を酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物 5.0 g を得た。融点 113-115



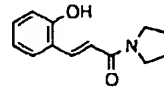
1



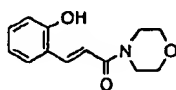
2



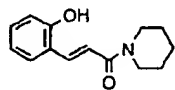
3



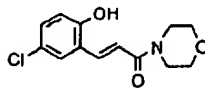
4



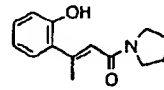
5



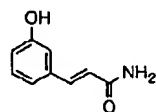
6



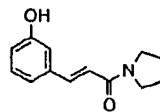
7



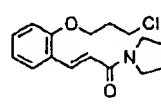
8



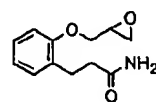
9



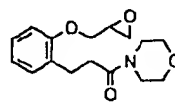
10



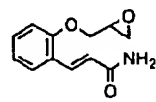
11



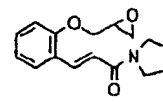
12



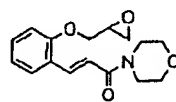
13



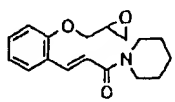
14



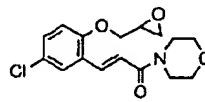
15



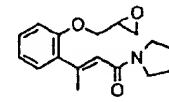
16



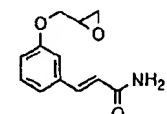
17



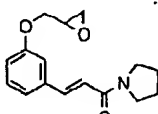
18



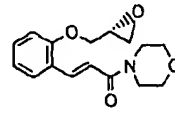
19



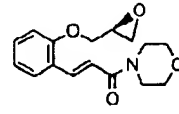
20



21



22



23

#### [0077] 実施例 1

3-(2-(3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド・p-トルエンスルホン酸塩

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミド 2.0 g と 4-ベンジルピペリジン 2.0 g をエタノール 50 mL に溶解し、2 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を得た。

℃,  $[\alpha]_D^{25} +65.5^\circ$  (c 0.1, メタノール), 95% ee (DAICEL CHIRALPAK

AS, ヘキサン-イソプロピルアルコール=4/1, flow rate 1.0 mL/min, 19.2 min (+)-form, 22 min (-)-form) 上記の原料合成例で得られる化合物の構造式を化 22 に示す。

[0076]

[化 22]

この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、パラトルエンスルホン酸のアセトン溶液を滴下することで、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、表題化合物 3.6 g を得た。融点 139-141℃

#### [0078] 実施例 2

3-(2-(3-(1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ

シ) フェニル) プロピオンアミド 2.0 g と 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 2.0 g をエタノール 50 mL に溶解し、3 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体に少量のアセトンを加え、冷却することで白色結晶 0.57 g を得た。120-121℃

【0079】実施例3

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(インダン-2-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオンアミド

3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオンアミドと 2-アミノインダン をメタノールに溶解し、加熱還流したのち溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0080】実施例4

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルシクロヘキシル) アミノ) プロピルオキシ) フェニル) プロピオンアミド

3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオンアミド 1.5 g と 1-アミノ-4-フェニルシクロヘキサン 1.5 g をエタノール 50 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣にアセトンを加え冷却することで、淡黄色結晶が得られた。この粗結晶をアセトンから再結晶する事で表題化合物を白色結晶として 0.96 g 得た。融点 103-105℃

【0081】実施例5

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3, 6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオンアミド・1/4 水和物

3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオンアミド 1.1 g と 3, 6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジン 0.8 g をメタノール 50 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで白色結晶である表題化合物 1.26 g を得た。融点 144-146℃

【0082】実施例6

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3, 6-ジヒドロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオンアミド

3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオンアミドと 3, 6-ジヒドロ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリ

ジンをメタノールをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0083】実施例7

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオンアミド・1/4 水和物

3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオンアミド 1.1 g と 3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン 0.8 g をメタノール 50 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで白色の表題化合物 1.05 g を得た。融点 156-158℃

【0084】実施例8

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオンアミド

3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオンアミドと 4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0085】実施例9

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオンアミド

3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオンアミドと 4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0086】実施例10

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオンアミド

3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオンアミドと 4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジン をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0087】実施例11

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ)



フェニル) プロピオンアミド・p-トルエンスルホン塩  
3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミド1.1gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.8gをメタノール50mLに溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、アセトン-パラトルエンスルホン酸を加えパラトルエンスルホン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物1.26gを得た。融点164-166℃

#### 【0088】実施例12

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0089】実施例13

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0090】実施例14

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0091】実施例15

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン1.1gと3,

6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジン0.8gをメタノール50mLに溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物質である表題化合物1.0gを得た。

#### 【0092】実施例16

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0093】実施例17

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0094】実施例18

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0095】実施例19

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピペリジン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルピペリジンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0096】実施例20

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン

1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ  
フェニル) プロピオニルピペリジン

3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオニルピペリジンと4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0097】実施例21

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオニルピペリジン

3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオニルピペリジンと4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0098】実施例22

4-(3-(2-(3-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリン・2塩酸塩・1/2水和物

4-(3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリン2.0 gと4-フルオロフェニルピペラジン1.5 gをメタノール50 mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物1.731 gを得た。融点186-189℃

【0099】実施例23

4-(3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3, 6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル) -2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリン

4-(3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリン1.1 gと3, 6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル) -2H-ピリジン0.8 gをメタノール50 mLに溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物質である表題化合物1.0 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.94 (s, 3H), 2.52-2.80 (m, 7H), 2.83-3.20 (m, 3H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.00-

4.11 (m, 2H), 4.13-4.26 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.81-6.93 (m, 2H), 7.09-7.38 (m, 6H)

【0100】実施例24

4-(3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリン

4-(3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジンをメタノール50 mLに溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物0.82 gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.55-3.11 (m, 10H), 3.18-3.44 (m, 6H), 3.57 (bs, 4H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.14-4.26 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.09-7.26 (m, 2H), 7.33-7.47 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.3, 1H), 7.70-7.84 (m, 4H)

【0101】実施例25

4-(3-(2-(3-(4-フェニルピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリン

4-(3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリンと4-ベンジルピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0102】実施例26

4-(3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリン

4-(3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリンと4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0103】実施例27

4-(3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリン

4-(3-(2-(2, 3-エポキシプロパン-1-イ

ルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリン 1.0 g と 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 0.8 g をメタノール 50 mL に溶解し、5 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物の表題化合物 1.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85-1.96 (m, 5H), 2.19 (t,  $J=11.2, 1\text{H}$ ), 2.43 (t,  $J=11.2, 1\text{H}$ ), 2.54-2.71 (m, 5H), 2.95-3.06 (m, 3H), 3.15 (d,  $J=11.3, 1\text{H}$ ), 3.34-3.44 (m, 4H), 3.60 (bs, 4H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.12-4.17 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J=2.9, 4.9, 1\text{H}$ )

#### 【0104】実施例 28

2'-(3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナムアミド・p-トルエンスルホン酸塩・1/4 水和物

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド 0.35 g と 4-ベンジルピペリジン 0.4 g をエタノール 30 mL に溶解し、1 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、パラトルエンスルホン酸のアセトン溶液を滴下することで、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 0.2 g を得た。融点 182-184℃

#### 【0105】実施例 29

2'-(3-(1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナムアミド・1/4 水和物

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド 0.35 g と 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 0.35 g をエタノール 30 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、冷却することで表題化合物を白色結晶として 0.034 g 得た。融点 139-141℃

#### 【0106】実施例 30

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルシクロヘキシル)アミノ)プロピルオキシ) シンナムアミド  
2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド 1.0 g と 1-アミノ-4-フェニルシクロヘキサン 1.0 g をエタノール 30 mL に溶解し、

4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を 0.26 g 得た。

#### 【0107】実施例 31

2'-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ) シンナムアミド

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミドと 3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0108】実施例 32

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピルオキシ) シンナムアミド・1/4 水和物

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド 1.0 g と 4-フェニルピペリジン 1.0 g をエタノール 50 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、冷却することで表題化合物を白色結晶として 0.56 g 得た。融点 159-161℃

#### 【0109】実施例 33

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ) シンナムアミド

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミドと 4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0110】実施例 34

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ) シンナムアミド・1/4 水和物

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド 1.0 g と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.0 g をメタノールに溶解し 4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物が得られた。融点 178-180℃

#### 【0111】実施例 35

1-(2'-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン 塩酸塩

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 2.0 g と 4-フルオロフェニルピペラジン 1.4 g をメタノール 50 mL に溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を加え塩酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、表題化合物 1.41 g を得た。融点 134-136℃

#### 【0112】実施例36

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-ベンジルペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 1.8 g と 4-ベンジルペリジン 1.5 g をメタノールに溶解し 3 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表題化合物 1.8 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.39 (m, 2H), 1.48-1.73 (m, 6H), 1.81-2.03 (m, 4H), 2.25 (t, J=11.2, 1H), 2.44-2.60 (m, 4H), 2.78 (d, J=7.8, 1H), 2.96 (d, J=7.8, 1H), 3.57-3.64 (m, 4H), 4.00-4.13 (m, 3H), 6.91-6.93 (m, 3H), 7.10-7.13 (m, 3H), 7.23-7.38 (m, 3H), 7.48 (d, J=7.8, 1H), 7.89 (d, J=15.6, 1H)

#### 【0113】実施例37

1-(2'-(3-(1-ベンジルペリジン-4-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 2 塩酸塩 1/2 水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 0.8 g と 4-アミノ-1-ベンジルペリジン 0.6 g をメタノール 50 mL に溶解し、6時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のイソプロピルアルコールに溶解し、ここへ塩酸-イソプロピルアルコール溶液を滴下することで、塩酸塩とした後、得られた白色結晶をイソプロピルアルコールから再結晶することにより、表題化合物 0.37 g を得た。融点 250℃以上

#### 【0114】実施例38

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(インダン-2-イルアミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン塩酸塩

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 1.5 g と 2-アミノインダン 1.0 g をメタノール 50 mL に溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を滴下することで、塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 0.27 g を得た。210℃

#### 10 (分解)

##### 【0115】実施例39

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルシクロヘキサン-1-イルアミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと 1-アミノ-4-フェニルシクロヘキサンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

##### 【0116】実施例40

1-(2'-(3-(4-(4-フルオロベンジル)ペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと 4-フルオロベンジルペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

##### 【0117】実施例41

1-(2'-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン・p-トルエンスルホン酸塩・1/4 水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 1.0 g と 4-クロロフェニル-4-ヒドロキシペリジン 1.0 g をメタノール 30 mL に溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、パラトルエンスルホン酸のアセトン溶液を滴下することで、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、表題化合物 1.146 g を得た。融点 211-214℃

##### 【0118】実施例42

1-(2'-(3-(4-(4-プロモフェニル)-4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(4-プロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0119】実施例43

1-(2'-(3-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0120】実施例44

1-(2'-(3-(4-(4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0121】実施例45

1-(2'-(3-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0122】実施例46

1-(2'-(3-(4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0123】実施例47

1-(2'-(3-(4-(3-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ

シプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0124】実施例48

1-(2'-(3-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0125】実施例49

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと3,4-ジクロロフェニル-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0126】実施例50

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3,4-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0127】実施例51

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0128】実施例52

1-(2'-(3-(4-(3,4-メチレンジオキシ

フェニル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4-(3,4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0129】実施例53

1-(2'-(3-(4-(2,3-ジクロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4-(2,3-ジクロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0130】実施例54

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-4-(4-ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン・p-トルエンスルホン酸塩

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン1.5gと4-ヒドロキシ-4-(4-ナフタレン-2-イル) ピペリジン1.5gをメタノール50mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、パラトルエンスルホン酸のアセトン溶液を滴下することで、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、表題化合物1.54gを得た。融点208-210℃

【0131】実施例55

1-(2'-(3-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン・p-トルエンスルホン酸塩

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン1.2gと4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 4-ヒドロキシピペリジン1.2gをメタノール30mLに溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、パラトルエンスルホン酸のアセトン溶液を滴下し、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、

表題化合物1.4gを得た。融点215-217℃

【0132】実施例56

1-(2'-(3-(4-(4-クロロフェニル) - 3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン・p-トルエンスルホン酸塩・1/2水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン1.5gと4-(4-クロロフェニル) - 3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン1.2gをメタノール50mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、アセトン-パラトルエンスルホン酸を加えパラトルエンスルホン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物1.8gを得た。融点150-152℃

【0133】実施例57

1-(2-(3-(3,6-ジヒドロ-4-フェニル-2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと3,6-ジヒドロ-4-フェニル-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0134】実施例58

1-(2'-(3-(4-(4-ブロモフェニル) - 3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン・2塩酸塩・3/4水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン1.1gと4-(4-ブロモフェニル) - 3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン0.8gをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の2塩酸塩3/4水和物1.5gを得た。融点225-228℃

【0135】実施例59

1-(2'-(3-(4-(4-フルオロフェニル) - 3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4-(4-フルオロフェニル) - 3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタ

ノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0136】実施例60

1-(2'-(3-(4-(4-メチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン・塩酸塩・9/4水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(4-メチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩9/4水和物0.7gを得た。融点138-140℃

【0137】実施例61

1-(2'-(3-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン塩酸塩・9/4水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩9/4水和物1.1gを得た。融点113-115℃

【0138】実施例62

1-(2'-(3-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン塩酸塩・3/2水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩3/2水和物1.0gを得た。融点134-136℃

【0139】実施例63

1-(2'-(3-(4-(3-クロロフェニル)-

3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表題化合物0.85gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.83-1.92 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.55 (bs, 2H), 2.68-2.80 (m, 3H), 2.83-2.98 (m, 1H), 3.19 (d, J=17.1, 1H), 3.37 (d, J=17.1, 1H), 3.58-3.69 (m, 4H), 4.03-4.12 (m, 2H), 4.10-4.15 (m, 1H), 6.09 (bs, 1H), 6.90-7.01 (m, 3H), 7.10-7.18 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (d, J=6.4, 1H), 7.95 (d, J=15.6, 1H)

【0140】実施例64

1-(2'-(3-(4-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0141】実施例65

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3,4-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表題化合物0.85gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.81-2.03 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.49-2.60 (m, 2H), 2.66-2.79 (m, 3H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.18-3.40 (m, 1H), 3.51-3.66 (m, 4H), 3.92 (bs, 1H), 4.09 (d, J=

3. 9、2H)、4. 20-4. 30 (m, 1H)、  
6. 01 (s, 1H)、6. 93 (d, J=15. 6、  
1H)、6. 93-7. 34 (m, 6H)、7. 51  
(d, J=1. 5、1H)、(d, J=15. 6、1  
H)

【0142】実施例66

1-(2'-(3-(4-(3, 4-ジクロロフェニ  
ル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)  
-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロ  
リジン塩酸塩

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) ピロリジンと4-(3, 4-ジク  
ロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンを  
メタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶  
媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー(クロロホルム/メタノール)にて精製すること  
で油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解  
し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色  
結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩1. 0  
gを得た。融点152-154℃

【0143】実施例67

1-(2'-(3-(4-(3, 4-ジメトキシフェニ  
ル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)  
-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロ  
リジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) ピロリジンと4-(3, 4-ジメ  
トキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンを  
メタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧  
濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
て精製することで表題化合物が得られる。

【0144】実施例68

1-(2'-(3-(4-(3, 4-メチレンジオキシ  
フェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-  
イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイ  
ル) ピロリジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) ピロリジンと4-(3, 4-メチ  
レンジオキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピ  
リジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷  
却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製  
することで表題化合物1. 0gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 90-1. 97  
(m, 2H)、1. 97-2. 05 (m, 2H)、2.  
55 (bs, 1H)、2. 63-2. 83 (m, 3  
H)、2. 91-2. 99 (m, 1H)、3. 20  
(d, J=11. 2、1H)、3. 39 (d, J=1  
1. 5、1H)、3. 58-3. 69 (m, 4H)、  
4. 10-4. 18 (m, 2H)、4. 21-4. 28

(m, 1H)、5. 98 (bs, 3H)、6. 79  
(d, J=8. 3、1H)、6. 85-7. 03 (m,  
4H)、7. 29-7. 38 (m, 1H)、7. 53  
(d, J=7. 8、1H)、7. 96 (d, J=15.  
6、1H)

【0145】実施例69

1-(2'-(3-(4-(ナフタレン-1-イル)-  
3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-  
ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) ピロリジンと4-(ナフタレン-  
1-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタ  
ノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮  
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精  
製することで表題化合物が得られる。

【0146】実施例70

1-(2'-(3-(4-(ナフタレン-2-イル)-  
3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-  
ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) ピロリジンと4-(ナフタレン-  
2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタ  
ノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を  
減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表  
題化合物0. 75gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 78-2. 02  
(m, 4H)、2. 34 (bs, 1H)、2. 66-  
2. 89 (m, 5H)、2. 90-3. 03 (m, 1  
H)、3. 21-3. 46 (m, 2H)、3. 50-  
3. 68 (m, 4H)、3. 92 (bs, 1H)、4.  
10 (d, J=4. 9、2H)、4. 21-4. 32  
(m, 1H)、6. 23 (s, 1H)、6. 88-7.  
03 (m, 3H)、7. 23-7. 37 (m, 1H)、  
7. 39-7. 66 (m, 4H)、7. 71-7. 88  
(m, 4H)、7. 97 (d, J=15. 6、1H)

【0147】実施例71

1-(2'-(3-(4-(6-メトキシナフタレン-  
2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-  
イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイ  
ル) ピロリジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) ピロリジンと4-(6-メトキシ  
ナフタレン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピ  
リジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒  
を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0148】実施例72

1-(2'-(3-(4-(ベンズ(b)チオフェン-  
2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-  
イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイ  
ル) ピロリジン

50



イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (ベンズ (b) チオフェン-2-イル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン) をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0149】実施例73

1- (2' - (3- (4- (インドール-2-イル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (インドール-2-イル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン) をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0150】実施例74

1- (2' - (3- (4- (4-クロロフェニル) ピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン1.5gと4- (4-クロロフェニル) ピペリジン1.2gをメタノール50mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、表題化合物1.05gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-2.05 (m, 7H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.29 (bs, 1H), 2.35-2.69 (m, 4H), 2.98 (d, J=11.7, 1H), 3.12 (d, J=11.7, 1H), 3.52-3.67 (m, 4H), 3.94 (bs, 1H), 4.07 (d, J=4.8, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 6.90 (d, J=16.1, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.3, 2H), 7.26 (d, J=8.3, 2H), 7.26-7.38 (m, 1H), 7.51 (d, J=6.3, 1H), 7.96 (d, J=15.6, 1H)

【0151】実施例75

1- (2- (3- (4-フェニルピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4-フェニルピペリジン) をメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物1.3gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75-2.00

(m, 10H), 2.03-2.74 (m, 4H), 2.98 (d, J=11.2, 1H), 3.13 (d, J=11.2, 1H), 4.08 (d, J=4.4, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.18-7.50 (m, 6H), 7.51 (d, J=1.4, 1H), 7.95 (d, J=15.6, 1H)

【0152】実施例76

1- (2' - (3- (4- (4-プロモフェニル) ピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン塩酸塩3/4水和物

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン0.6gと4- (4-プロモフェニル) ピペリジン0.6gをメタノール中、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、白色結晶の表題化合物0.8gを得た。融点127-129℃

【0153】実施例77

1- (2' - (3- (4- (4-フルオロフェニル) ピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (4-フルオロフェニル) ピペリジン) をメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物0.88gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-2.04 (m, 7H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.35-2.70 (m, 4H), 2.97 (d, J=11.2, 1H), 3.12 (d, J=11.8, 1H), 3.51-3.68 (m, 4H), 3.91 (bs, 1H), 4.08 (d, J=4.4, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 6.91 (d, J=15.6, 1H), 6.92-7.05 (m, 2H), 7.12-7.37 (m, 5H), 7.52 (d, J=2.4, 1H), 7.95 (d, J=15.6, 1H)

【0154】実施例78

1- (2' - (3- (4- (4-メチルフェニル) ピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (4-メチルフェニル) ピペリジン) をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0155】実施例79

1- (2' - (3- (4- (4-トリフルオロメチル

61

エニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン塩酸塩 1 水和物  
1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと 4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩 1 水和物 1.1 g を得た。

融点 167-169℃

【0156】実施例 80

1-(2'-(3-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと 4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43-2.08 (m, 9H), 1.27 (dt, J=14.7, 2.4, 1H), 2.42 (dt, J=14.7, 2.4, 1H), 2.53-2.74 (m, 3H), 3.00 (d, J=11.2, 1H), 3.14 (d, J=11.2, 1H), 3.58-3.72 (m, 4H), 4.08 (d, J=4.9, 2H), 4.16-4.27 (m, 1H), 6.89 (d, J=15.6, 1H), 6.90-7.04 (m, 2H), 7.23-7.60 (m, 6H), 7.98 (d, J=15.6, 1H)

【0157】実施例 81

1-(2'-(3-(4-(3-クロロフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと 4-(3-クロロフェニル) ピペリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-2.03 (m, 8H), 2.05-2.27 (m, 1H), 2.32-2.68 (m, 4H), 2.94 (d, J=9.8, 1H), 3.11 (d, J=9.4, 1H), 3.48-3.69 (m, 4H), 3.70-3.93 (m, 1H), 4.00-4.22 (m, 3H), 6.

62

86-7.04 (m, 3H), 7.11-7.35 (m, 5H), 7.41-7.54 (m, 1H), 7.85-7.98 (m, 1H)

【0158】実施例 82

1-(2'-(3-(4-(2,3-ジクロロフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと 4-(2,3-ジクロロフェニル) ピペリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物 0.95 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-2.07 (m, 7H), 2.13-2.34 (m, 2H), 2.40-2.53 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.92-3.21 (m, 3H), 3.49-3.74 (m, 4H), 3.93 (bs, 1H), 4.07 (d, J=4.9, 2H), 4.16-4.28 (m, 1H), 6.90 (d, J=15.6, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.52 (d, J=0.9, 1H), 7.97 (d, J=15.6, 1H)

【0159】実施例 83

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジメチルフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと 4-(3,4-ジメチルフェニル) ピペリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物 0.9 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-2.04 (m, 7H), 2.07-2.21 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.37-2.52 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.95 (d, J=11.7, 1H), 3.12 (d, J=11.2, 1H), 3.54-3.68 (m, 4H), 3.92 (bs, 1H), 4.08 (d, J=4.9, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 6.88-7.13 (m, 6H), 7.22-7.35 (m, 1H), 7.51 (d, J=1.5, 1H), 7.96 (d, J=15.6, 1H)

【0160】実施例 84

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジクロロフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン塩酸塩・1/2 水和

物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩・1/2水和物1.2gを得た。融点140-142℃

## 【0161】実施例85

1-(2'-(3-(4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン塩酸塩・1/2水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩1/2水和物1.0gを得た。融点162-163℃

## 【0162】実施例86

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0163】実施例87

1-(2'-(3-(4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0164】実施例88

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0165】実施例89

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン塩酸塩1/2水和物1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1.1gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.8gをメタノール50mLに溶解し、5時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物1.06gを得た。融点119-122℃

## 【0166】実施例90

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0167】実施例91

1-(2'-(3-(4-(ベンズ[b]チオフェン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(ベンズ[b]チオフェン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0168】実施例92

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(インドール-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(インドール-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0169】実施例93

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピペリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピペリジンと4-(3,4-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0170】実施例94

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピペリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピペリジンと4-(ナフタレン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0171】実施例95

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピペリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピペリジンと4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0172】実施例96

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピペリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピペリジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0173】実施例97

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピペリジン塩酸塩・5/4水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピペリジン1.5gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.1gをメタノール50mLに溶解し、6時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

（クロロホルム/メタノール）にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物1.2gを得た。融点116-118℃

## 【0174】実施例98

4-(2'-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-フルオロフェニルピペラジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0175】実施例99

1-(2'-(3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アルミノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン2塩酸塩・1/2水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.6gと4-アミノ-1-ベンジルピペリジン1.6gをメタノール50mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を加え塩酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、表題化合物1.23gを得た。融点245-246℃

## 【0176】実施例100

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルシクロヘキサン-1-イル)アルミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.7gと1-アミノ-4-フェニルシクロヘキサン1.4gをメタノール50mLに溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製することで油状物の表題化合物1.26gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-1.30

(m, 2H), 1.35-2.15 (m, 8H), 2.45-2.65 (m, 2H), 2.65-3.18 (m, 4H), 3.70 (bs, 6H), 4.07 (bs, 3H), 6.95 (m, 2H), 7.00-7.41 (m, 7H), 7.46 (d, J=5.9, 1H), 7.92 (d, J=15.8, 1H)

## 【0177】実施例101

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)

モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.5 g とベンジルペリジン 0.9 をメタノール中、加熱還流することにより得られた。

## 【0178】実施例 102

4-(2'- (3-(4-(4-フルオロベンジル) ペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-フルオロベンジルペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0179】実施例 103

4-(2'- (3-(4-(2, 3-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-(2, 3-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0180】実施例 104

4-(2'- (3-(4-(3, 4-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-(3, 4-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0181】実施例 105

4-(2'- (3-(4-(2, 3-ジメチルフェニル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-(2, 3-ジメチルフェニル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0182】実施例 106

4-(2'- (3-(4-(3, 4-ジメチルフェニル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒ

ドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-(3, 4-ジメチルフェニル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0183】実施例 107

4-(2'- (3-(4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0184】実施例 108

4-(2'- (3-(4-(ナフタレン-1-イル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-(ナフタレン-1-イル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0185】実施例 109

4-(2'- (3-(4-(ナフタレン-2-イル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-(ナフタレン-2-イル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0186】実施例 110

4-(2'- (3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0187】実施例 111

4-(2'- (3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒ

4-(2'-(3-(4-(ベンゾ〔b〕チオフェン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(ベンゾ〔b〕チオフェン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0188】実施例112

4-(2'-(3-(4-(インドール-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(インドール-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0189】実施例113

4-(2'-(3-(4-(ナフタレン-2-イル)-4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(ナフタレン-2-イル)-4-メトキシピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0190】実施例114

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-フェニル-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(4-クロロフェニル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0191】実施例115

4-(2'-(3-(4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0192】実施例116

4-(2'-(3-(4-(4-プロモフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(4-プロモフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0193】実施例117

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(4-フルオロフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(4-フルオロフェニル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0194】実施例118

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0195】実施例119

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0196】実施例120

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を

減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0197】実施例121

4-(2'-(3-(4-(3-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.5g と 4-(3-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン 1.0g をメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が 1.0g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.56 (bs, 2H), 2.63-2.78 (m, 4H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.19 (d, J=16.1, 1H), 3.27 (d, J=16.1, 1H), 3.72 (bs, 8H), 4.01-4.08 (m, 2H), 4.19-4.22 (m, 1H), 6.09 (bs, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.13 (d, J=15.6, 1H), 7.20-7.38 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3, 1H), 7.91 (d, J=15.6, 1H)

【0198】実施例122

4-(2'-(3-(4-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと 4-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0199】実施例123

4-(2'-(3-(4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと 4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0200】実施例124

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオ

キシ)シンナモイル)モルホリン 1.5g と 3,6-ジヒドロ-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2H-ピリジン 1.0g をメタノール中、加熱還流することにより得られた。

【0201】実施例125

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.5g と 3,6-ジヒドロ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2H-ピリジン 1.0g をメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が 1.0g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.57 (bs, 2H), 2.68-2.78 (m, 3H), 2.91-2.99 (m, 1H), 3.20 (d, J=11.7, 1H), 3.35 (d, J=11.7, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.03-4.17 (m, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 5.99 (bs, 1H), 6.88 (d, J=7.3, 1H), 6.90-6.99 (m, 4H), 7.18 (d, J=15.6, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.47 (d, J=7.8, 1H), 7.90 (d, J=15.7, 1H)

【0202】実施例126

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.5g と 3,6-ジヒドロ-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2H-ピリジン 1.0g をメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が 1.0g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (bs, 1H), 2.63-2.74 (m, 3H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.16 (d, J=15.6, 1H), 3.38 (d, J=15.2, 1H), 3.72 (bs, 8H), 4.02-4.17 (m, 2H), 4.20-4.23 (m, 1H), 5.96 (bs, 3H), 6.78 (d, J=7.8, 1H), 6.83-7.00 (m, 4H), 7.16 (d, J=11.6, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.47 (d, J=7.3, 1H), 7.89 (d, J=15.6, 1H)

【0203】実施例127

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-2H-ピリジン<sup>1</sup>をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0204】実施例128

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン 4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.2g と 3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン 0.8g をメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が 1.0g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.59 (bs, 2H), 2.78-2.83 (m, 2H), 3.00-3.03 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.40 (bs, 2H), 3.73 (bs, 8H), 4.05-4.19 (m, 2H), 4.20-4.33 (m, 1H), 5.77 (bs, 1H), 6.93-7.03 (m, 3H), 7.19 (d, J=15.7, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.78-8.03 (m, 4H)

【0205】実施例129

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0206】実施例130

4-(2'-(3-(4-(ベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(ベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0207】実施例131

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(インドール-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-

ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン 4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(インドール-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0208】実施例132

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.2g と 4-フェニルピペリジン 1.0g をメタノール 50mL に溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物の表題化合物 2.21g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61-1.74 (m, 5H), 1.76-1.80 (m, 4H), 1.88-2.18 (m, 2H), 2.43 (dt, J=2.5, 11.1, 1H), 2.51-2.67 (m, 3H), 2.97 (d, J=11.3, 1H), 3.13 (d, J=11.3, 1H), 3.63 (d, J=17.1, 1H), 4.07 (d, J=5.4, 2H), 4.18 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.15 (d, J=15.7, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.49 (d, J=7.3, 1H), 7.87 (d, J=15.7, 1H)

【0209】実施例133

4-(2'-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(4-フルオロフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0210】実施例134

4-(2'-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(4-クロロフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0211】実施例135



4- (2'- (3- (4- (4-プロモフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4- (4-プロモフェニル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0212】実施例136

4- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (4-メチルフェニル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4- (4-メチルフェニル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0213】実施例137

4- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1 塩酸塩・1 水和物

4- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.2 g と4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより得られた。融点 174-178℃

【0214】実施例138

4- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.2 g と4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン 1.0 g をメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.98 (m, 5H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 3H), 2.99 (d, J=11.2, 1H), 3.15 (d, J=11.2, 1H), 3.73 (br s, 8H), 4.07 (d, J=5.4, 2H), 4.12-4.22 (m, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 7.11 (d, J=15.6, 1H), 7.23-7.35 (m, 1H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.92 (d, J=15.6, 1H)

【0215】実施例139

4- (2'- (3- (4- (3-クロロフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.2 g と4- (3-クロロフェニル) ピペリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が1.0 g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.91 (m, 5H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.40-2.63 (m, 6H), 2.96 (d, J=11.2, 1H), 3.06 (d, J=11.7, 1H), 3.72 (br s, 8H), 4.00-4.08 (m, 2H), 4.15-4.18 (m, 1H), 6.89-7.00 (m, 2H), 7.05-7.41 (m, 6H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.88 (dd, J=15.1, 4.9, 1H)

【0216】実施例140

4- (2'- (3- (4- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.5 g と4- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピペリジン 0.9 g をメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が0.55 g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-1.86 (m, 5H), 2.12 (t, J=11.7, 1H), 2.18-2.62 (m, 4H), 2.93 (d, J=11.7, 1H), 3.11 (d, J=11.2, 1H), 3.62 (br s, 8H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.01-4.05 (m, 2H), 4.13-4.19 (m, 1H), 6.70-6.83 (m, 3H), 6.90-7.01 (m, 1H), 7.13 (d, J=15.6, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.93 (d, J=15.6, 1H)

【0217】実施例141

4- (2'- (3- (4- (2, 3-ジクロロフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4- (2, 3-ジクロロフェニル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0218】実施例142

4- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (3, 4-

77

メチレンジオキシフェニル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン・p-トルエンスルホン酸塩

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.3 g と 4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより得られた。融点 207-209℃

【0219】実施例 143

4-(2'-(3-(4-(3, 4-ジクロロフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1 塩酸塩・1 水和物 4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.3 g と 4-(3, 4-ジクロロフェニル) ピペリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより得られた。融点 147-149℃

【0220】実施例 144

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(3, 4-ジメチルフェニル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン 4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.3 g と 4-(3, 4-ジメチルフェニル) ピペリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.90 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.38-2.68 (m, 4H), 2.92 (d, J=11.2, 1H), 3.12 (d, J=11.2, 1H), 3.72 (bs, 8H), 3.98 (bs, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 6.89-7.34 (m, 7H), 7.48 (d, J=1.5, 1H), 7.88 (d, J=15.6, 1H)

【0221】実施例 145

4-(2'-(3-(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル) ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-(5-クロロ-2-メチルフェニル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0222】実施例 146

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ

78

キシ) シンナモイル) モルホリン 1.3 g と 4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が 1.1 g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.94-2.05 (m, 6H), 2.33 (t, J=11.6, 1H), 2.58-2.70 (m, 2H), 3.05 (d, J=11.2, 1H), 3.20 (d, J=11.2, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.72 (bs, 8H), 4.01-4.19 (m, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.15 (d, J=15.6, 1H), 7.31 (t, J=6.2, 1H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.72 (d, J=7.7, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 8.09 (d, J=8.3, 1H)

【0223】実施例 147

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.2 g と 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 0.8 g をメタノール 50 mL に溶解し、5 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物の表題化合物 1.1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.80-1.99 (m, 4H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 1H), 2.59-2.80 (m, 3H), 3.00 (d, J=8.2, 1H), 3.19 (d, J=8.2, 1H), 3.73 (b, 8H), 4.05-4.11 (m, 2H), 4.18-4.25 (m, 1H), 5.17 (b, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.16 (d, J=15.6, 1H), 7.27-5.2 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.3, 4H), 7.90 (d, J=15.6, 1H)

【0224】実施例 148

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと 4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0225】実施例 149

4-(2'-(3-(4-(ベンゾ(b)チオフェン-

2-イル) ビペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(ベンゾ(b)チオフェン-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0226】実施例150

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(インドール-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(インドール-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0227】実施例151

2'-(3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)-β-メチルシンナムアミド

2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナムアミドと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0228】実施例152

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ)-β-メチルシンナムアミド

2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナムアミドと4-(ナフタレン-1-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0229】実施例153

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ)-β-メチルシンナムアミド

2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナムアミドと4-(ナフタレン-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0230】実施例154

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナ

フタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ)-β-メチルシンナムアミド

2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナムアミドと4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0231】実施例155

2'-(3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)-β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミド

2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミドと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0232】実施例156

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ)-β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミド

2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミドと4-(ナフタレン-1-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0233】実施例157

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ)-β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミド

2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミドと4-(ナフタレン-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0234】実施例158

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ)-β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミド

2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミドと4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0235】実施例159

2' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナム-N, N-ジエチルアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナム-N, N-ジエチルアミドと3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0236】実施例160

2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナム-N, N-ジエチルアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナム-N, N-ジエチルアミドと4 - (ナフタレン-1-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0237】実施例161

2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナム-N, N-ジエチルアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナム-N, N-ジエチルアミドと4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0238】実施例162

2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナム-N, N-ジエチルアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナム-N, N-ジエチルアミドと4 - (6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0239】実施例163

1 - (2' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナモイル) ピロリジン

1 - (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナモイル) ピロリジンと3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピ

リジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0240】実施例164

1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナモイル) ピロリジン

1 - (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナモイル) ピロリジンと4 - (ナフタレン-1-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0241】実施例165

1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナモイル) ピロリジン

1 - (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナモイル) ピロリジンと4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0242】実施例166

1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナモイル) ピロリジン

1 - (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナモイル) ピロリジンと4 - (6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が1.0 g得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.83-1.97 (m, 10H), 2.18 (t, J=11.2, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 3.49 (t, J=6.8, 2H), 3.55 (t, J=6.8, 2H), 4.00-4.06 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.05-6.97 (m, 2H), 7.17 (d, J=1.9, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.27-7.47 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H)

## 【0243】実施例167

4 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) -  $\beta$ -メチルシンナモイル) モルホリン

4 - (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ

キシ)-β-メチルシンナモイル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0244】実施例168

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-β-メチルシンナモイル) モルホリン

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナモイル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0245】実施例169

4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-β-メチルシンナモイル) モルホリン1/4水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナモイル) モルホリン1.0gと、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.7gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.62gを黄色結晶として得た。融点95-98℃

【0246】実施例170

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-β-メチルシンナモイル) モルホリン4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナモイル) モルホリンと4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0247】実施例171

1-(2'-(3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)-β-メチルシンナモイル)-4-メチルピペラジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-β-メチルシンナモイル)-4-メチルピペラジンと3, 4-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0248】実施例172

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-β-メチルシンナモイル) モルホリン

シ) シンナモイル)-4-メチルピペラジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)-4-メチルピペラジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0249】実施例173

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-メチルピペラジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)-4-メチルピペラジンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0250】実施例174

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-メチルピペラジン1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)-4-メチルピペラジンと4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0251】実施例175

1-(2'-(3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)-4-フェニルピペラジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)-4-フェニルピペラジンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0252】実施例176

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-フェニルピペラジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)-4-フェニルピペラジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0253】実施例177

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-β-メチルシンナモイル) モルホリン

10

20

30

40

50

ン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルピペラジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルピペラジンと4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0254】実施例178

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルピペラジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルピペラジンと4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0255】実施例179

1-アセチル-4-(2'-(3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピペラジン

1-アセチル-4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピペラジンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0256】実施例180

1-アセチル-4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ピペラジン

1-アセチル-4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピペラジンと4-(ナフタレン-1-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0257】実施例181

1-アセチル-4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ピペラジン

1-アセチル-4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピペラジンと4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0258】実施例182

4-(5'-クロロ-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(5'-クロロ-2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン1.2 gと4-フェニルピペリジン0.7 gをメタノール50 mLに溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物の表題化合物1.76 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.90 (m, 5H), 2.15 (dt, J=1.5, 9.9, 1H), 2.45 (dt, J=1.5, 9.9, 1H), 2.48-2.60 (m, 3H), 2.97 (d, J=12.6, 1H), 3.13 (d, J=12.6, 1H), 3.70 (bs, 8H), 3.98-4.20 (m, 3H), 6.88 (d, J=7.2, 1H), 7.12 (d, J=12.6, 1H), 7.18-7.43 (m, 8H), 7.82 (d, 1H, J=12.6)

【0259】実施例183

4-(5'-クロロ-2'-(3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(5'-クロロ-2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン1.2 gと4-ベンジルピペリジン0.7 gをメタノール50 mLに溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物の表題化合物1.67 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21-1.30 (m, 2H), 1.540-1.54 (m, 1H), 1.63 (d, J=13.2, 2H), 1.92 (t, J=11.3, 1H), 2.21 (t, J=11.2, 1H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.67 (d, J=9.7, 1H), 2.93 (d, J=11.2, 1H), 3.69 (bs, 8H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.4, 1H), 7.06-7.28 (m, 7H), 7.39 (d, J=2.5, 1H), 7.77 (d, J=15.6, 1H)

【0260】実施例184

4-(5'-クロロ-2'-(3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(5'-クロロ-2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと3,

6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0261】実施例185

4-(5'-クロロ-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(5'-クロロ-2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0262】実施例186

4-(5'-クロロ-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(5'-クロロ-2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0263】実施例187

1-(5'-クロロ-2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(5'-クロロ-2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0264】実施例188

1-(5'-クロロ-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(5'-クロロ-2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0265】実施例189

1-(5'-クロロ-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(5'-クロロ-2'-(2,3-エポキシプロパ

ン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0266】実施例190

1-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)-3'-メトキシシンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-3'-メトキシシンナモイル)ピロリジンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0267】実施例191

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-3'-メトキシシンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-3'-メトキシシンナモイル)ピロリジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0268】実施例192

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-3'-メトキシシンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-3'-メトキシシンナモイル)ピロリジンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0269】実施例193

1-(2'-(3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1塩酸塩・1/2水和物

1-(2'-(3-クロロプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1.5gと4-フェニルピペリジン0.8gをメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が0.72g得られた。融点217-219℃

【0270】実施例194

1-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(3-クロロプロピルオキシ)シンナモイ

ル) ピロリジンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0271】実施例195

1-(2'-(3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(3-クロロプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0272】実施例196

1-(2'-(3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(3-クロロプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1.0gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.0gをメタノールに溶解し加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表題化合物が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.80-1.91 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 1H), 2.98-3.23 (m, 4H), 3.28-3.55 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 4H), 4.18-4.23 (m, 2H), 6.95-7.20 (m, 3H), 7.38-7.60 (m, 4H), 7.62-7.80 (m, 2H), 7.81-7.90 (m, 4H)

【0273】実施例197

4-(2'-(3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(3-クロロプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0274】実施例198

4-(2'-(3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(3-クロロプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリ

ジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0275】実施例199

4-(2'-(3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(3-クロロプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.5gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.0gをメタノールに溶解し加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表題化合物が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75-1.83 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 4H), 2.01-2.20 (m, 4H), 2.58-2.78 (m, 3H), 3.10 (d, J=11.7, 2H), 3.60-3.80 (b, 10H), 4.13 (t, J=6.3, 3H), 6.93-7.00 (m, 3H), 7.01 (d, J=15.7, 1H), 7.30-7.58 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.76-7.82 (m, 3H), 7.94 (d, J=15.7, 1H)

【0276】実施例200

4-(2'-(3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-メトキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
実施例128で得られる化合物を、ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、ヨウ化メチルと反応させることにより得られる。

【0277】実施例201

4-(2'-(2-メトキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

実施例146で得られる化合物を、ジメチルホルムアミド中で水素化ナトリウムの存在下、ヨウ化メチルと反応させることにより得られる。

【0278】実施例202

4-(2'-(2-メトキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

実施例147で得られる化合物を、ジメチルホルムアミド中で水素化ナトリウムの存在下、ヨウ化メチルと反応させることにより得られる。

【0279】実施例203

4-(2'-(2-クロロ-3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

実施例128で得られる化合物を、チオニルクロライド中で加熱することにより得られる。



## 【0280】実施例204

4-(2'-(2-クロロ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

実施例146で得られる化合物を、チオニルクロライド中で加熱することにより得られる。

## 【0281】実施例205

4-(2'-(2-クロロ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

実施例147で得られる化合物を、チオニルクロライド中で加熱することにより得られる。

## 【0282】実施例206

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)-β-フルオロシンナモイル)モルホリン

実施例128で得られる化合物を、酢酸中フッ素ガスで処理することにより得られる。

## 【0283】実施例207

4-(2'-(3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)-β-フルオロシンナモイル)モルホリン

実施例146で得られる化合物を、酢酸中フッ素ガスで処理することにより得られる。

## 【0284】実施例208

4-(2'-(3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-β-フルオロシンナモイル)モルホリン

実施例147で得られる化合物を、酢酸中フッ素ガスで処理することにより得られる。

## 【0285】実施例209

2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナム-N-メチルアニリド、  
2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナム-N-メチルアニリドと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0286】実施例210

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナム-N-メチルアニリド

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナム-N-メチルアニリドと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得ら

れる。

## 【0287】実施例211

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナム-N-メチルアニリド

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナム-N-メチルアニリドと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0288】実施例212

N-ベンジル-N-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナム)アミド

N-ベンジル-N-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナム)アミドと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0289】実施例213

N-ベンジル-N-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナム)アミド

N-ベンジル-N-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナム)アミドと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0290】実施例214

N-ベンジル-N-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナム)アミド

N-ベンジル-N-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナム)アミドと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0291】実施例215

2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナム-N-(α,α-ジメチルフェネチル)アミド

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナム-N-(α,α-ジメチルフェネチル)アミドと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-

10

20

30

40

50

2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0292】実施例216

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナム-N-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェネチル)アミド

2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナム-N-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェネチル)アミドと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0293】実施例217

2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナム-N-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェネチル)アミド

2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナム-N-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェネチル)アミドと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0294】実施例218

1-(2'-(3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロール

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロールと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0295】実施例219

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロール

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロールと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0296】実施例220

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロール

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロールと4-(ナフタレン-2

イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0297】実施例221

1-(2'-(3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)-4-メトキシピペリジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)-4-メトキシピペリジンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0298】実施例222

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-メトキシピペリジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)-4-メトキシピペリジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0299】実施例223

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-メトキシピペリジン

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)-4-メトキシピペリジンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0300】実施例224

3'-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナムアミド・p-トルエンスルホン酸塩

3'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナムアミド2.0gと4-フェニルピペリジン1.5gをメタノール50mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、アセトン-パラトルエンスルホン酸を加えパラトルエンスルホン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物0.73gを得た。融点181-183℃

【0301】実施例225

3' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナムアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミドと3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0302】

実施例226 3' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナムアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミドと4 - (ナフタレン-1-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0303】実施例227

3' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナムアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミドと4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0304】実施例228

3' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミドと3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0305】実施例229

3' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミドと4 - (ナフタレン-1-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0306】実施例230

3' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2

-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミドと4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0307】実施例231

10 1 - (3' - (3 - (4-ベンジルピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1 - (3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン 1.5 g と4-ベンジルピペリジン 1.5 g をメタノール50 mL に溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状の表題化合物 1.7 g を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-1.40 (m, 2H), 1.12-1.65 (m, 2H), 1.75-2.03 (m, 6H), 2.20 (t, J=9.9, 1H), 2.38-2.62 (m, 4H), 2.82 (d, J=11.2, 1H), 2.96 (d, J=11.2, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.96 (t, J=4.6, 2H), 3.99-4.10 (m, 1H), 6.69 (d, J=15.2, 1H), 6.90 (d, J=7.3, 1H), 7.0-7.30 (m, 8H), 7.65 (d, 15.2, 1H)

#### 【0308】実施例232

30 1 - (3' - (3 - (1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン2塩酸塩・1/2水和物

1 - (3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン 1.7 g と4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 2.0 g をメタノール50 mL に溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状の表題化合物 1.7 g を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を滴下することで、塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 0.90 g を得た。融点220℃以上 (分解)

#### 【0309】実施例233

1 - (3' - (2-ヒドロキシ-3 - (4-フェニルピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1 - (3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン 1.5 g と4-フェニルピペリジン 2.0 g をメタノール50 mL に溶解し、

2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製することで油状の表題化合物 0.73gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-1.99 (m, 8H), 2.10 (dt, J=10.5, 3.3, 1H), 2.25-2.65 (m, 4H), 2.97 (d, J=11.2, 1H), 0.9 (d, J=11.2, 1H), 3.54 (m, 4H), 4.01 (d, J=4.6, 2H), 4.02-4.16 (m, 1H), 6.70 (d, J=15.2, 1H), 6.91 (d, J=2.0, 8.6, 1H), 7.10-7.62 (m, 8H), 7.66 (d, J=15.2, 1H)

#### 【0310】実施例234

1-(3'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 1-(3'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0311】実施例235

1-(3'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(3'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0312】実施例236

1-(3'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(3'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0313】実施例237

4-(3'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(3'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタ

ノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0314】実施例238

4-(3'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(3'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0315】実施例239

4-(3'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(3'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0316】実施例240

(+)-4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン・マレイン酸塩・1/4水和物

(-)-4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.1gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 0.8gをメタノール 50mLに溶解し、5時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、マレイン酸のアセトン溶液を加えることでマレイン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 1.5gを得た。融点 158-160℃ [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +13.4° (c 1.0, メタノール), 98% ee (DAICEL CHIRALPAK AS, ヘキサノール-イソプロピルアルコール-ジエチルアミン=80/20/0.15, flow rate 1.0mL/min, 27.0min (-)-form, 36.2min (+)-form)

#### 【0317】実施例241

(-)-4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン・マレイン酸塩・1/4水和物

(+)-4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1

ーイルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1. 1 g と 4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジン 0. 8 g をメタノール 50 mL に溶解し、5 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、マレイン酸のアセトン溶液を加えることでマレイン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 1. 2 g を得た。融点 158-160℃ [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -13. 1° (c 0. 9, メタノール)、98% ee (DAICEL CHIRALPAK AS、ヘキサノ-イソプロピルアルコール-ジエチルアミン=80/20/0. 15, flow rate 1. 0 mL/min, 27. 0 min (-)-form, 36. 2 min (+)-form)

## 【0318】実施例 242

2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミドと 3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0319】実施例 243

2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミドと 4- (ナフタレン-1-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0320】実施例 244

2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミドと 4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0321】実施例 245

2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミドと 4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0322】実施例 246

2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナム-N, N-ジエチルアミド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジエチルアミドと 3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0323】実施例 247

2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジエチルアミド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジエチルアミドと 4- (ナフタレン-1-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0324】実施例 248

2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジエチルアミド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジエチルアミドと 4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0325】実施例 249

2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジエチルアミド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジエチルアミドと 4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

## 【0326】実施例 250

2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ピペリジン) プロピルオキシ) -N- (2-メト

101

キシエチル) シンナムアミド1/4水和物

2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸0.80g、2-メトキシエチルアミン0.21g、シアノリン酸ジエチル0.60g、DMF10mlを用い、実施例2と同様の反応操作を行うことにより得た粗結晶を、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物0.26gを白色結晶として得た。融点138-139℃

【0327】実施例251

N-エチル-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド

2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸0.80g、エチルアミン塩酸塩0.23g、シアノリン酸ジエチル0.60g、DMF10mlを用い、実施例2と同様の反応操作を行うことにより得た粗結晶を、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物0.41gを白色結晶として得た。融点145-146℃

【0328】実施例252

N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド1/2水和物

2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸0.80g、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン0.39g、シアノリン酸ジエチル0.50g、DMF15mlを用い、実施例2と同様の反応操作を行うことにより得た粗結晶を、酢酸エチル/ジエチルエーテルにて再結晶することにより表題化合物0.22gを白色結晶として得た。融点127-129℃

【0329】実施例253

(S)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン3/2マレイン酸塩

(S)-4-(2-グリシジルオキシシンナモイル)モルホリン3.4g及び4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジン2.5gを用い、実施例240と同様の反応操作を行うことにより、

(S)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン4.6gを淡黄色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸1.0gを加え、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物2.5gを白色結晶として得た。融点98-100℃

【0330】実施例254

102

(R)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン3/2マレイン酸塩1水和物

(R)-4-(2-グリシジルオキシシンナモイル)モルホリン1.5g及び4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジン1.1gを用い、実施例240と同様の反応操作を行うことにより、

(R)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン2.3gを淡黄色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸0.47gを加え、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物0.64gを白色結晶として得た。融点95-97℃

【0331】実施例255

(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシンナムアミド・マレイン酸塩

(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸塩酸塩3.0g、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩0.63g、シアノリン酸ジエチル1.0g、トリエチルアミン2.7ml、DMF50mlを用い、実施例240と同様の反応操作を行うことにより、(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシンナムアミド3.0gを褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸0.54gを加え、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物1.7gを白色結晶として得た。融点146-147℃

30 (S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド3.0gを褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸0.54gを加え、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物1.7gを白色結晶として得た。融点146-147℃

【0332】実施例256

(S)-N-(2-アセチルアミノエチル)-2-(2-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド1/5水和物

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸1.5g、N-アセチルエチレンジアミン2ml、トリエチルアミン0.98ml、シアノリン酸ジエチル0.67ml、ジメチルホルムアミド20mlを用い、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.79gを得た。融点148-150℃

【0333】実施例257

1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(N-(4,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル)-N-メチルアミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1水和物

50 1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオ

キシ) シンナモイル) ピロリジン 0.5 g と、N-(4, 4-ビス(4-フルオロフェニル) シクロヘキシル)-N-メチルアミン 0.5 g をメタノール中、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.49 g を白色結晶として得た。融点 103-106℃

【0334】実施例 258

1-(2-(3-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン塩酸塩 5/4 水和物

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン 1.1 g と、4-(6-フルオロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン 1.3 g をメタノール中、実施例 22 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 1.02 g を白色結晶として得た。融点 138-140℃

【0335】実施例 259

1-(2-(3-(4-(6-フルオロベンゾ(b)フラン-3-イル) ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン塩酸塩 1 水和物

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジン 1.1 g と、4-(6-フルオロベンゾ(b)フラン-3-イル) ピペリジン 1.3 g をメタノール中、実施例 22 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 1.25 g を白色結晶として得た。融点 126-128℃

【0336】実施例 260

(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシンナムアミド・マレイン酸塩

(R)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) シンナム酸 0.9 g、N,O-ジメチルアミン塩酸塩 0.21 g、トリエチルアミン 0.56 ml、シアノリン酸ジエチル 0.39 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.22 g を得た。融点 145-147℃

【0337】実施例 261

(S)-4-(2-(3-(4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル) ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン・マレイン酸塩 1/2 水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.0 g と、4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル) ピペリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.42 g を白色結晶として得た。融点 98-100℃

【0338】実施例 262

(S)-4-(2-(3-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル) ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン・マレイン酸塩 2/5 水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.0 g と、4-(3, 4-ジフルオロフェニル) ピペリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.99 g を白色結晶として得た。融点 116-118℃

【0339】実施例 263

(S)-4-(2-(3-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン塩酸塩 3/4 水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 0.8 g と、4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 22 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.51 g を白色結晶として得た。融点 184-185℃

【0340】実施例 264

(S)-4-(2-(3-(4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン塩酸塩 1 水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 0.8 g と、4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 22 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.53 g を白色結晶として得た。融点 190-192℃

【0341】実施例 265

(S)-4-(2-(3-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン塩酸塩 3/4 水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.2 g と、4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) ピペリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 22 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.53 g を白色結晶として得た。融点 129-131℃

【0342】実施例 266

(S)-4-(2-(3-(4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン塩酸塩 1 水和物

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.2gと、4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン1.0gをメタノール中、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.82gを白色結晶として得た。融点145-147℃

[0343] 実施例267

4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3-(2-ナフトキシ)プロピルアミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン0.6gと、3-(2-ナフトキシ)プロピルアミン0.5gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.18gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.98-2.05 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 4H), 3.58-3.70 (m, 10H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, J=8.2), 6.95 (t, 1H, J=1.3), 7.00 (d, 1H, J=15.6), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.42 (t, 1H, J=1.5), 7.46 (d, 1H, J=1.0), 7.68-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 1H, J=15.6)

[0344] 実施例268

シス-1-(2-(3-(N-ベンジル-N-(4-フェニルシクロヘキシル)アミノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1.0gと、N-ベンジル-N-(4-フェニルシクロヘキシル)アミン1.0gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.53gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.80 (m, 8H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.93-3.98 (m, 3H), 6.82 (d, 1H, J=7.8), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 11H), 7.45 (d, 1H, J=6.3), 7.86 (d, 1H, J=15.6)

[0345] 実施例269

1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(N-(4,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル)アミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン0.5gと、N-

(4,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロヘキシルアミン)0.6gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.05gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28-1.38 (m, 2H), 1.75-1.99 (m, 8H), 2.50-2.63 (m, 3H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 3.42-3.60 (m, 4H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.02-4.05 (m, 1H), 6.75 (d, 1H, J=16.2), 6.80-6.98 (m, 5H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.43-7.55 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, J=16.2)

[0346] 実施例270

4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(2-(2-ナフトキシ)エチルアミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン0.7gと、2-(2-ナフトキシ)エチルアミン0.7gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.38gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.83-2.97 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 3.50-3.80 (m, 12H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 6.82-6.90 (m, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 1H, J=15.6)

[0347] 実施例271

(S)-4-(2-(3-(4-(p-ビフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン塩酸塩

(S)-4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.0gと、4-(p-ビフェニル)ピペリジン1.0gをメタノール中、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.18gを得た。融点135-138℃

[0348] 実施例272

(S)-N-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メチルシンナムアミド塩酸塩

(R)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸1.5g、N-メチルベンジルアミン0.42g、トリエチルアミン0.98ml、シアノリン酸ジエチル



0.67ml、ジメチルホルムアミド20mlを用い、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、白色結晶として表題化合物0.21gを得た。融点112-115℃

【0349】実施例273

(S)-3-アセチルアミノ-1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸1.5g、3-アセトアミドピロリジン0.45g、トリエチルアミン0.98ml、シアノリン酸ジエチル0.67ml、ジメチルホルムアミド20mlを用い、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.36gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30-1.38 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.52-3.75 (m, 2H), 3.99-4.21 (m, 3H), 4.50-4.61 (m, 1H), 6.85-7.00 (m, 3H), 7.38-7.55 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.85-7.97 (m, 1H)

【0350】実施例274

(S)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5-メチルベンゾ(b)フラン-3-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.3gと、4-(5-メチルベンゾ(b)フラン-3-イル)ピペリジン0.9gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物1.45gを得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.90 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.21 (t, 1H, J=9.7), 2.46 (s, 3H), 2.50-2.70 (m, 3H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.72 (bs, 8H), 4.05-4.10 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J=8.3), 7.16 (d, 1H, J=15.7), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.49 (d, 1H, J=6.4), 7.92 (d, 1H, J=15.7)

【0351】実施例275

(S)-4-(2-(3-(4-(4-第3級ブチル

フェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

(S)-4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.2gと、4-(4-第3級ブチルフェニル)ピペリジン1.0gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物1.1gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (s, 9H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.72 (bs, 8H), 4.05-4.10 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J=15.7), 7.17 (d, 2H, J=8.6), 7.33 (d, 2H, J=8.6), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.49 (d, 2H, J=6.4), 7.92 (d, 1H, J=15.7)

【0352】実施例276

(S)-4-ベンジル-1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)ピペリジン塩酸塩

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸1.5g、4-ベンジルピペリジン0.73g、トリエチルアミン0.98ml、シアノリン酸ジエチル0.67ml、ジメチルホルムアミド20mlを用い、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、白色結晶として表題化合物0.91gを得た。融点135-138℃

【0353】実施例277

エチル (S)-1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)ピペリジン-4-カルボキシレート・マレイン酸塩

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸1.5g、イソネベコチン酸エチルエステル0.6g、トリエチルアミン0.98ml、シアノリン酸ジエチル0.67ml、ジメチルホルムアミド20mlを用い、実施例240と同様の反応操作を行うことにより、白色結晶として表題化合物1.0gを得た。融点147-150℃

【0354】実施例278

(S)-N-フェニル-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナ

ム酸 1.5 g、アニリン 0.66 g、トリエチルアミン 0.98 ml、シアノリン酸ジエチル 0.67 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、淡黄色結晶として表題化合物 0.44 g を得た。融点 118-120℃

【0355】実施例 279

(S)-1-ベンジル-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)ピペラジン

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸 1.5 g、1-ベンジルピペラジン 0.70 g、トリエチルアミン 0.98 ml、シアノリン酸ジエチル 0.67 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 1.37 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.78-2.00 (m, 4H)、2.18-2.30 (m, 1H)、2.38-2.57 (m, 5H)、2.58-2.77 (m, 2H)、2.98-3.03 (m, 1H)、3.17-3.22 (bs, 2H)、3.47 (s, 2H)、3.77 (bs, 4H)、3.98-4.17 (m, 3H)、4.18-4.23 (m, 1H)、6.97-7.03 (m, 2H)、7.18-7.50 (m, 11H)、7.68 (s, 1H)、7.79-7.90 (m, 4H)

【0356】実施例 280

(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)イソキノリン

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸 1.5 g、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 0.474 g、トリエチルアミン 0.98 ml、シアノリン酸ジエチル 0.67 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、白色結晶として表題化合物 0.38 g を得た。融点 98-101℃

【0357】

実施例 281 (S)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-α-メチルシンナモイル)モルホリン

(S)-4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)-α-メチルシンナモイル)モルホリン 1.4 g と、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 1.2 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.82-2.03 (m, 4H)、2.15-2.20 (m, 1H)、2.

45-2.60 (m, 4H)、2.62-2.78 (m, 1H)、2.97-3.00 (m, 1H)、3.15-3.18 (m, 1H)、3.78 (bs, 8H)、3.99-4.03 (m, 2H)、4.10-4.18 (m, 1H)、6.66 (s, 1H)、6.90 (d, 1H, J=7.9)、6.97 (t, 1H, J=7.3)、7.13-7.15 (m, 2H)、7.35-7.50 (m, 3H)、7.66 (s, 1H)、7.78-7.82 (m, 2H)

【0358】実施例 282

(S)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン 4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 0.9 g と、4-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン 0.8 g をメタノール中、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.78 g を白色結晶として得た。融点 146-148℃

【0359】実施例 283

(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N, N-ジメチルシンナムアミド・マレイン酸塩

(R)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸 0.9 g、ジメチルアミン塩酸塩 0.19 g、トリエチルアミン 0.56 ml、シアノリン酸ジエチル 0.39 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.63 g を得た。融点 171-172℃

【0360】実施例 284

(R)-N, N-ジエチル-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド・マレイン酸塩

(R)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸 0.9 g、ジエチルアミン 0.16 g、トリエチルアミン 0.56 ml、シアノリン酸ジエチル 0.39 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.51 g を得た。融点 156-158℃

【0361】実施例 285

(S)-N, N-ジエチル-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド・マレイン酸塩 1/2 水和物

(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸塩酸塩 3.0 g、ジエチルアミン 0.47 g、シアノリン酸ジエチル 1.0 g、トリエチルアミン 0.9 ml、DMF 50 ml を用い、実施例 240 と同様の反応

111

操作を行うことにより、(S)-N, N-ジエチル-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド 2.3 g を褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸 0.48 g を加え、析出した結晶を濾取し、アセトニトリル/ジエチルエーテルにて再結晶することにより表題化合物 0.94 g を白色結晶として得た。融点 148-150℃

## 【0362】実施例 286

(S)-4-(5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン・3/2 マレイン酸塩 1/2 水和物

4-(5'-クロロ-2'-ヒドロキシシンナモイル)モルホリンと (S)-グリシジルノシレートから得られた 4-(5'-クロロ-2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.2 g と、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 2.5 g を白色結晶として得た。融点 155-158℃

## 【0363】実施例 287

(S)-1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-フェニルピペラジン

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸 1.5 g、1-フェニルピペラジン 0.68 g、トリエチルアミン 0.98 ml、シアノリン酸ジエチル 0.67 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 1.17 g を得た。

112

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75-2.00 (m, 4H)、2.18-2.05 (m, 1H)、2.43-2.58 (m, 1H)、2.59-2.78 (m, 3H)、2.90-3.03 (m, 4H)、3.10-3.25 (m, 8H)、3.85-3.98 (m, 8H)、4.05-4.18 (m, 2H)、4.19-4.23 (m, 1H)、6.83-7.00 (m, 4H)、7.20-7.60 (m, 6H)、7.61-7.65 (m, 1H)、7.78-7.82 (m, 3H)、7.88-7.95 (m, 2H)

## 【0364】実施例 288

(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N, N-ジメチルシンナムアミド・マレイン酸塩

(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸塩 3.0 g、ジメチルアミン塩酸塩 0.52 g、シアノリン酸ジエチル 1.0 g、トリエチルアミン 2.7 ml、DMF 50 ml を用い、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N, N-ジメチルシンナムアミド 3.0 g を淡褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸 0.54 g を加え、析出した結晶を濾取し、エタノールにて再結晶することにより表題化合物 1.9 g を白色結晶として得た。融点 172-173℃

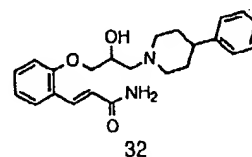
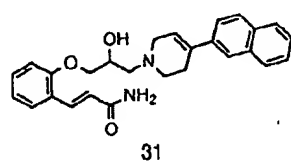
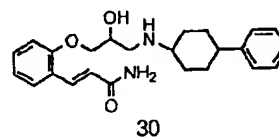
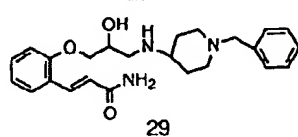
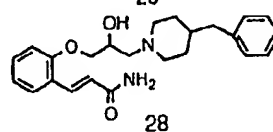
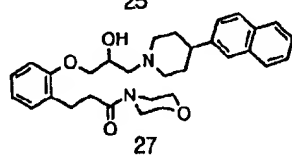
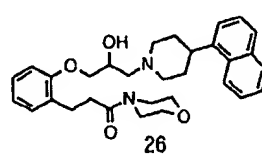
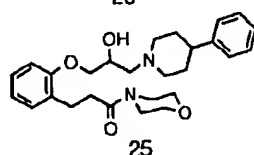
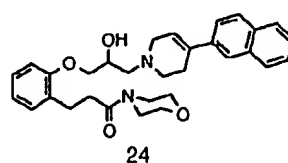
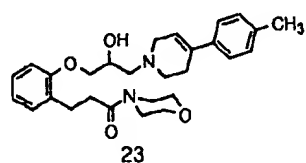
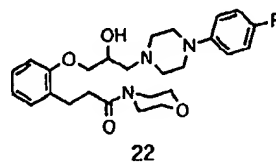
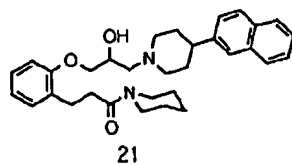
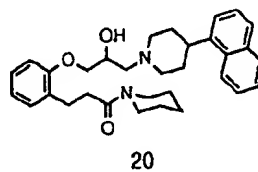
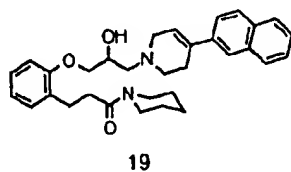
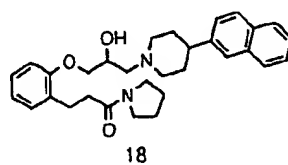
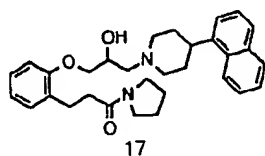
上記実施例で得られる化合物の構造式を化 23~化 42 に示す。

## 【0365】

【化 23】



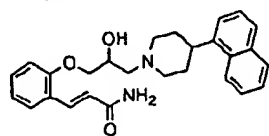
115



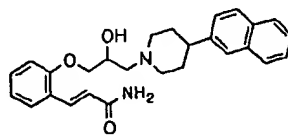
[ 0 3 6 7 ]

[ 化 2 5 ]

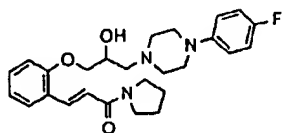
117



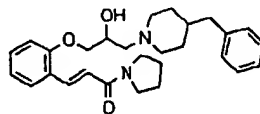
33



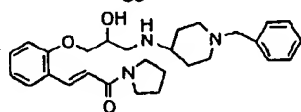
34



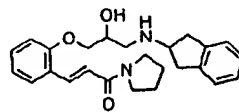
35



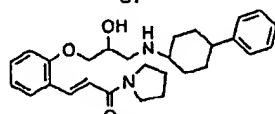
36



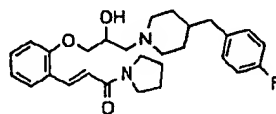
37



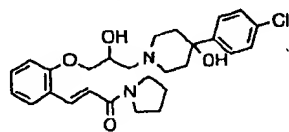
38



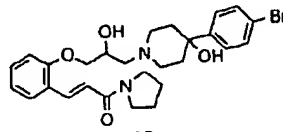
39



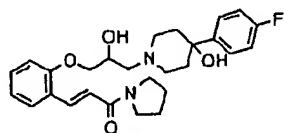
40



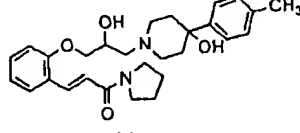
41



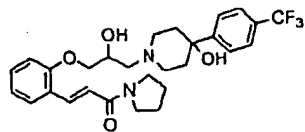
42



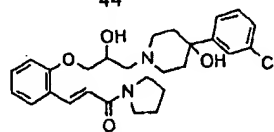
43



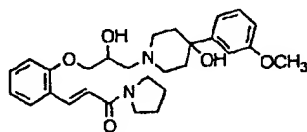
44



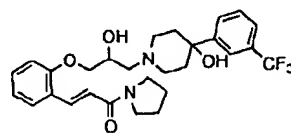
45



46



47

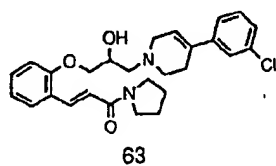
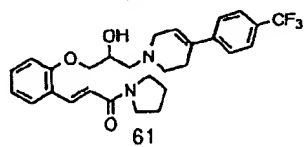
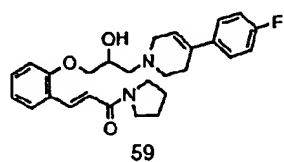
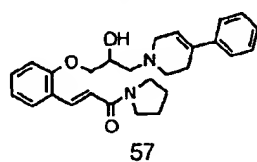
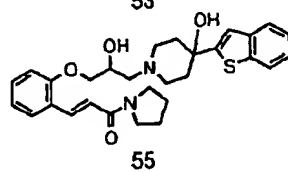
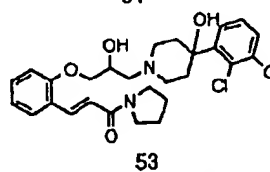
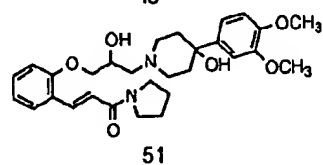
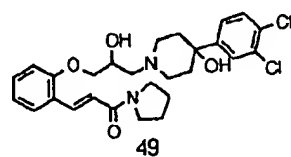


48

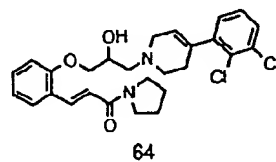
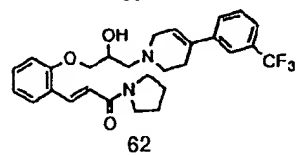
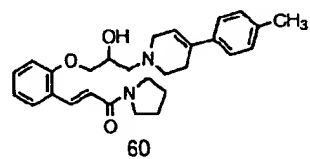
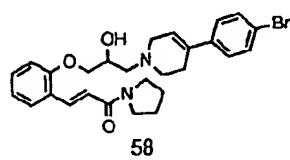
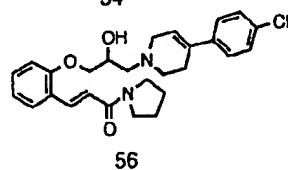
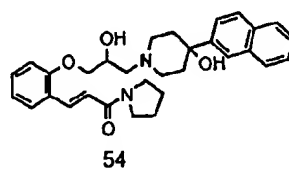
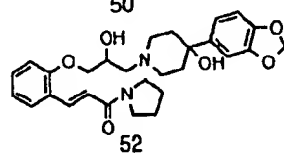
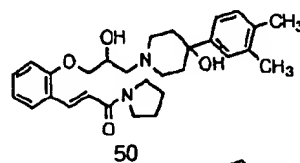
[ 0 3 6 8 ]

[ 化 2 6 ]

119



120

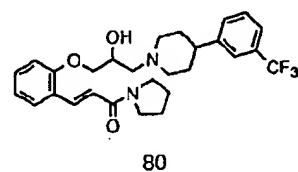
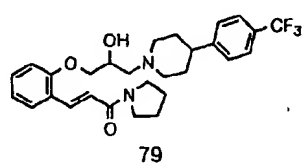
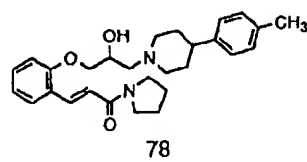
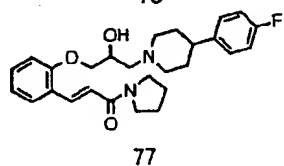
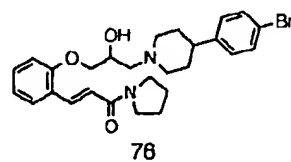
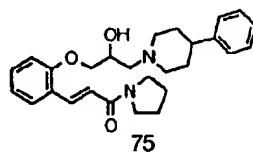
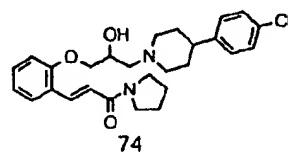
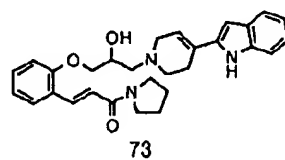
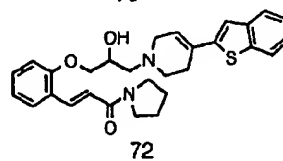
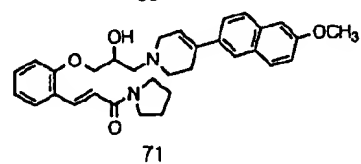
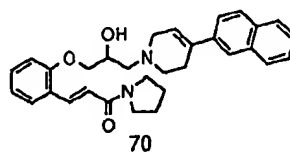
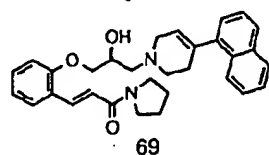
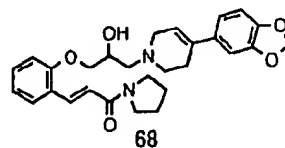
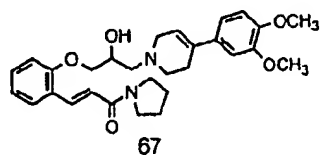
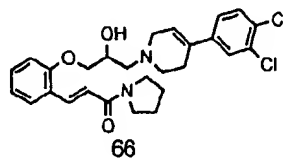
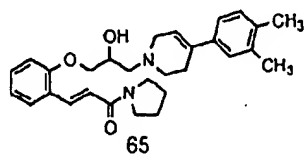


[ 0 3 6 9 ]

[ 化 2 7 ]

121

122



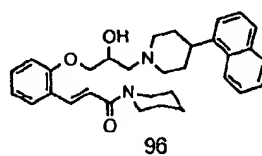
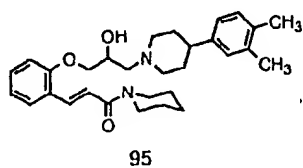
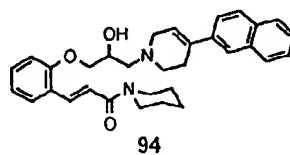
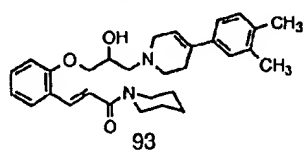
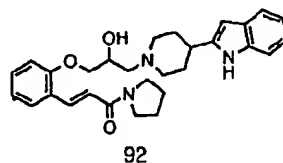
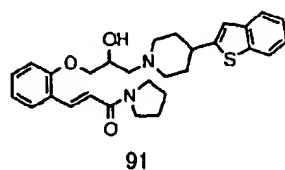
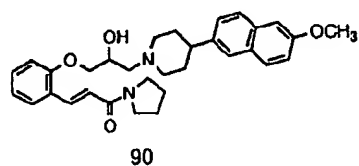
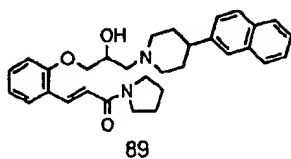
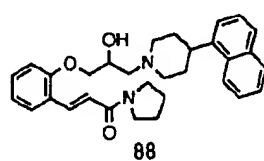
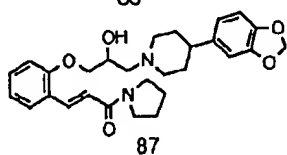
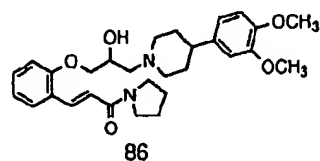
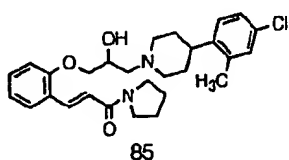
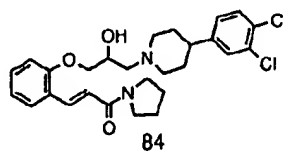
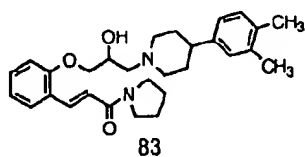
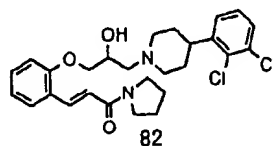
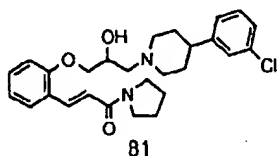
[ 0 3 7 0 ]

[ 化 2 8 ]



123

124

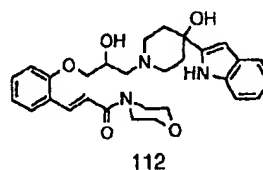
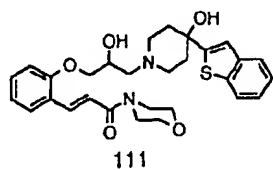
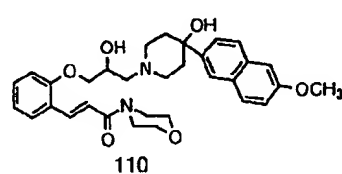
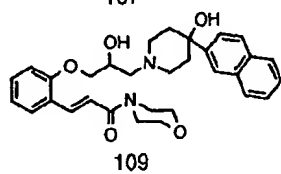
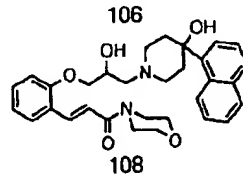
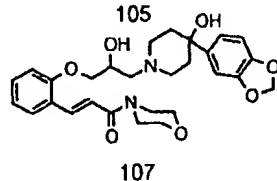
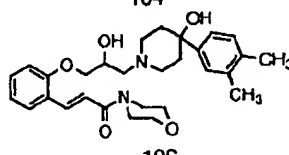
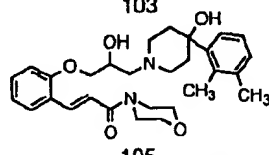
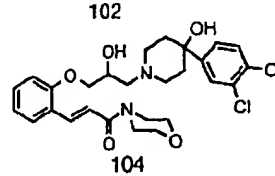
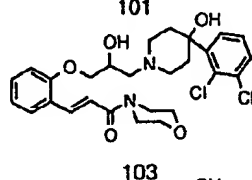
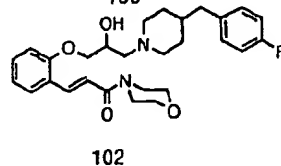
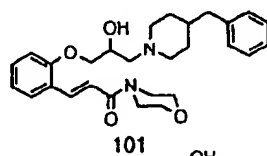
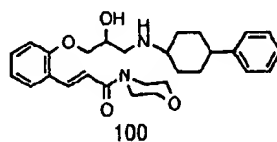
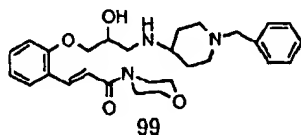
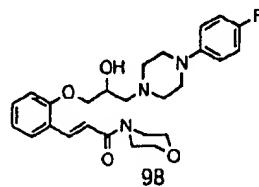
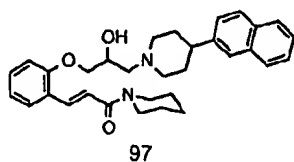


[ 0 3 7 1 ]

[ 化 2 9 ]

125

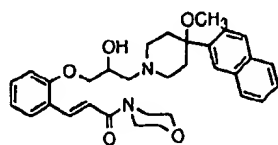
126



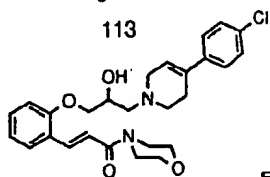
[ 0 3 7 2 ]

[ 化 3 0 ]

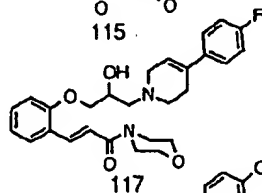
127



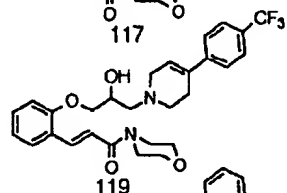
113



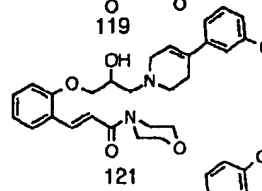
115



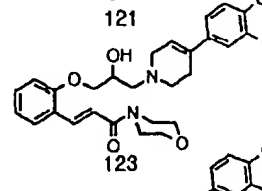
117



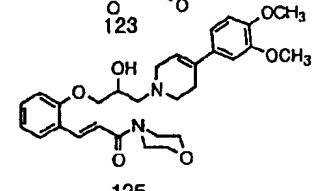
119



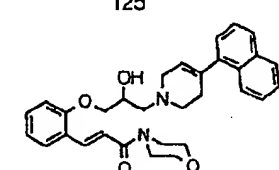
121



123

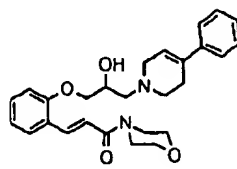


125

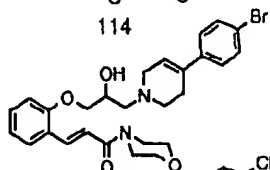


127

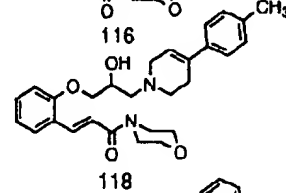
128



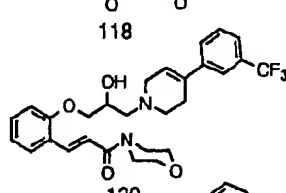
114



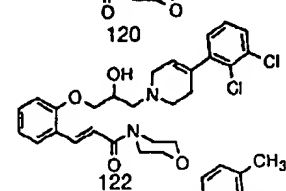
116



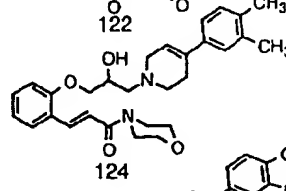
118



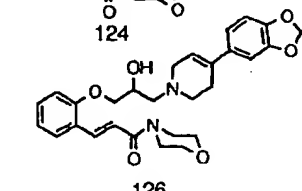
120



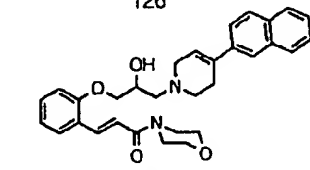
122



124



126

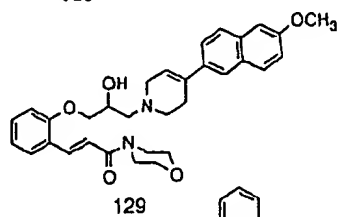


128

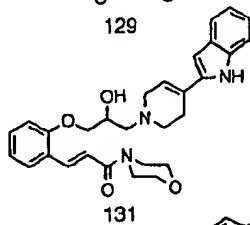
[ 0 3 7 3 ]

[ 化 3 1 ]

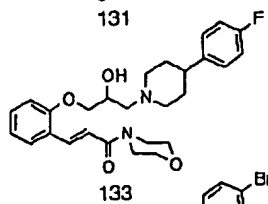
129



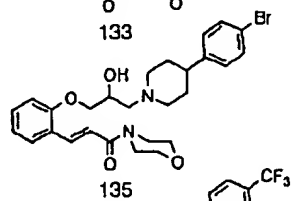
129



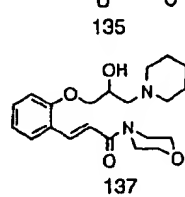
131



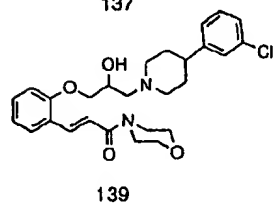
133



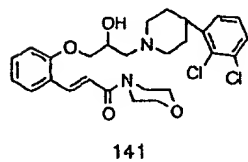
135



137

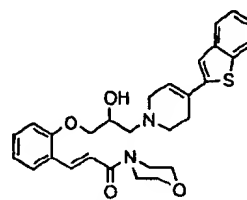


139

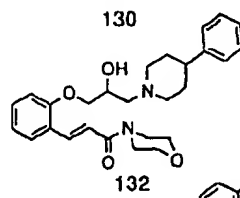


141

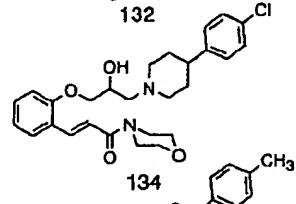
130



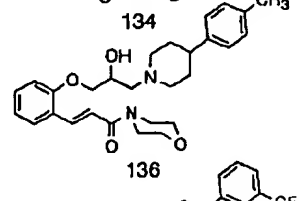
130



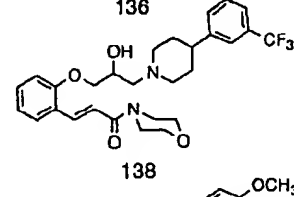
132



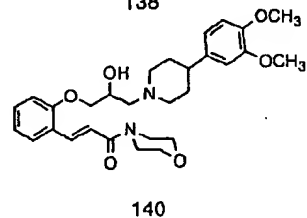
134



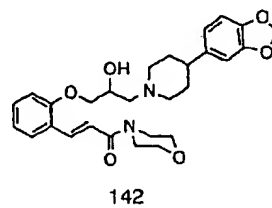
136



138



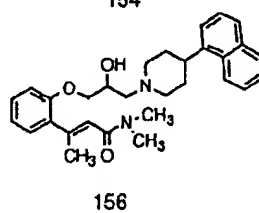
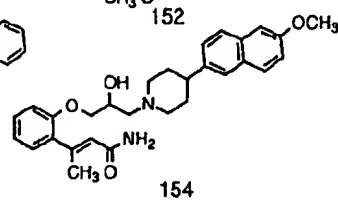
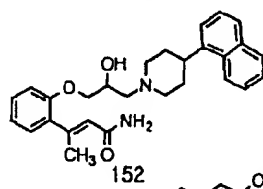
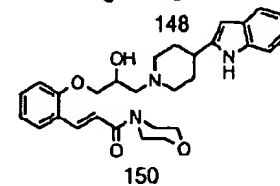
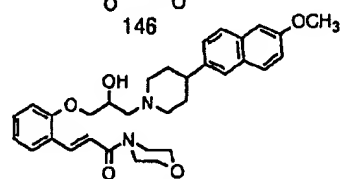
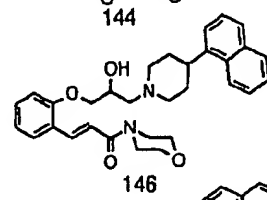
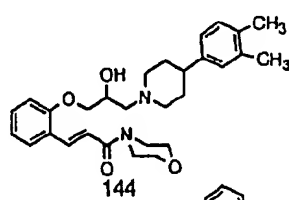
140



142

【 0 3 7 4 】

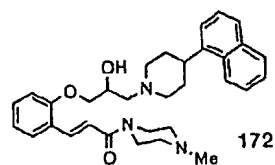
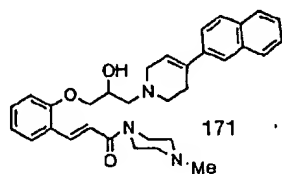
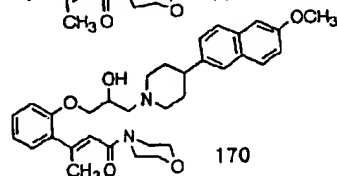
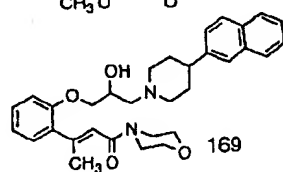
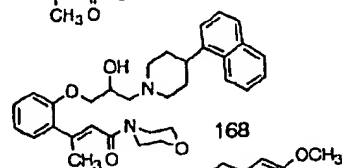
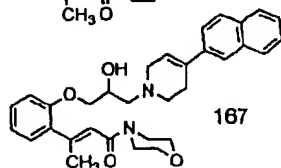
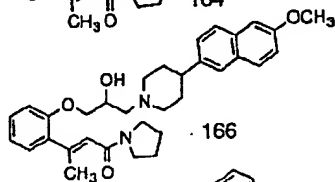
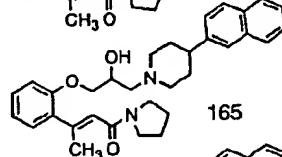
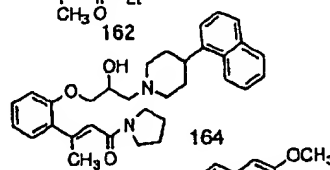
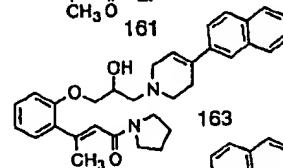
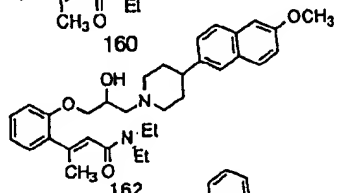
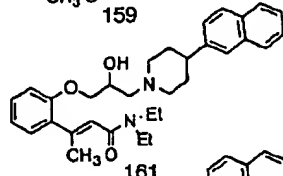
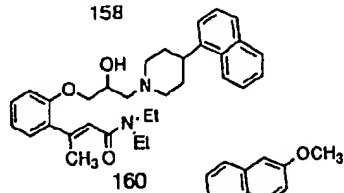
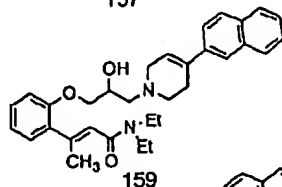
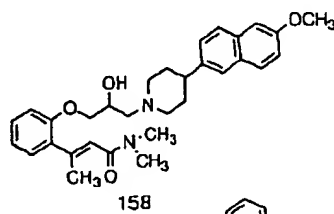
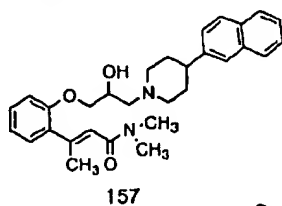
【 化 3 2 】



【化 3 3】

133

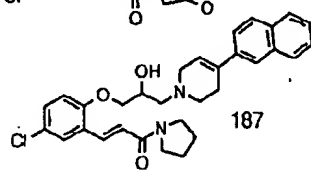
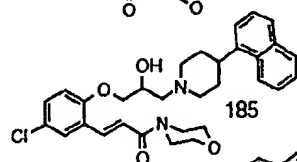
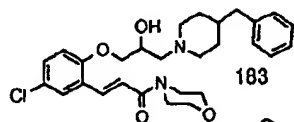
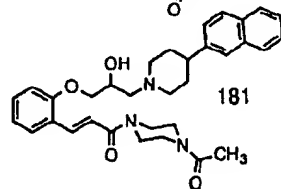
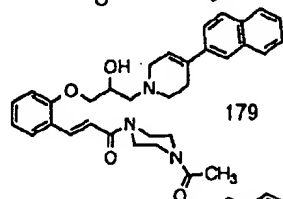
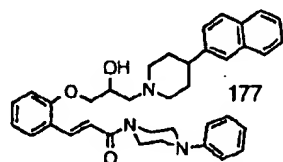
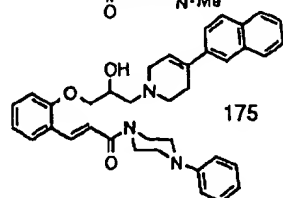
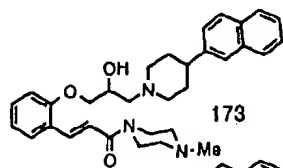
134



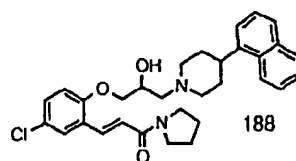
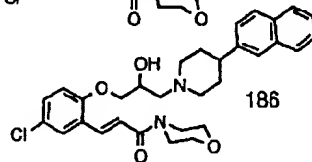
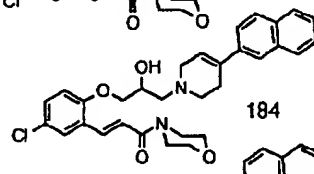
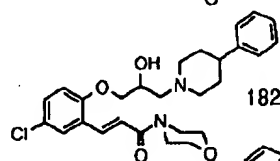
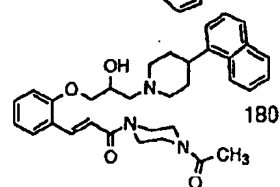
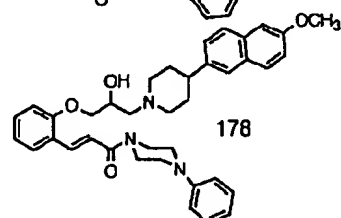
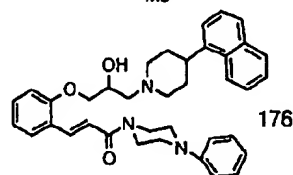
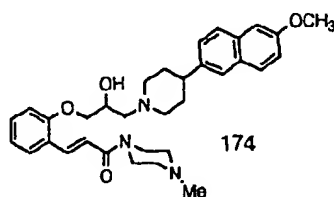
[ 0 3 7 6 ]

[ 化 3 4 ]

135



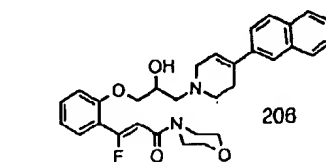
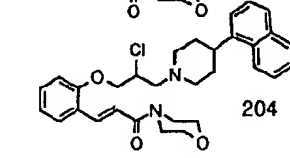
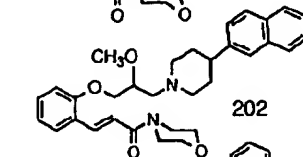
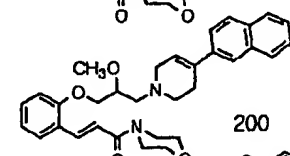
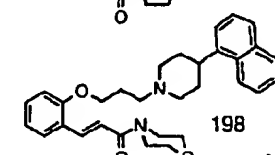
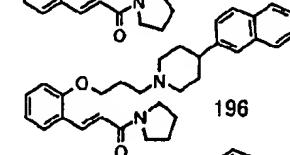
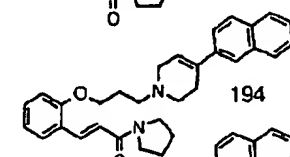
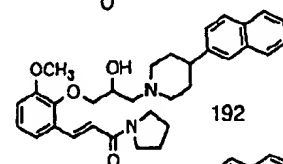
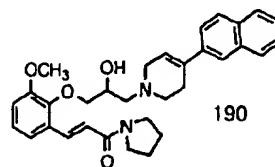
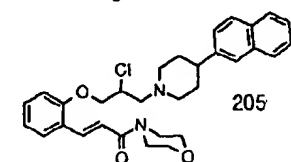
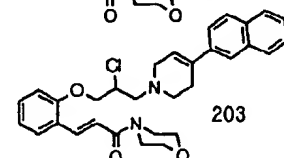
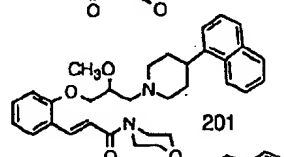
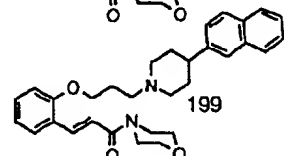
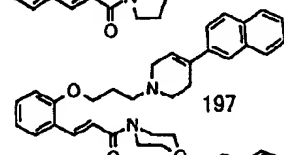
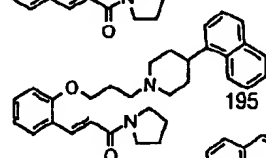
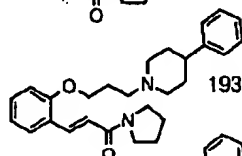
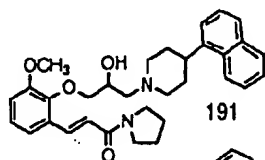
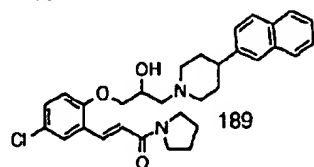
136



【 0 3 7 7 】

40 【 化 3 5 】

137

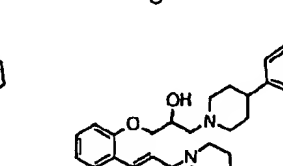
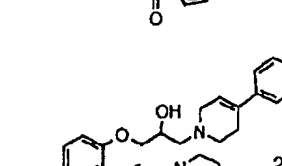
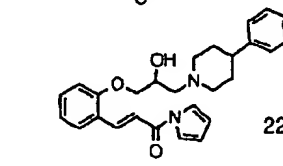
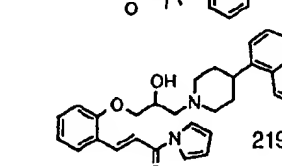
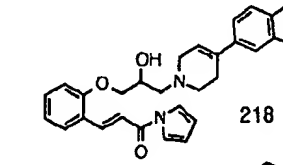
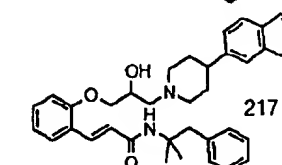
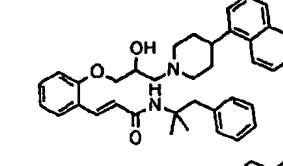
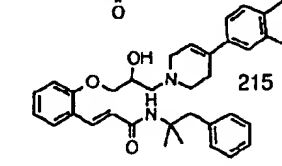
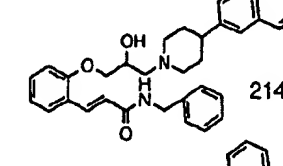
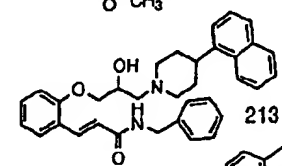
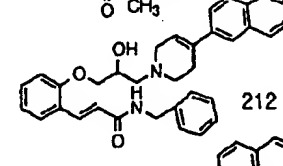
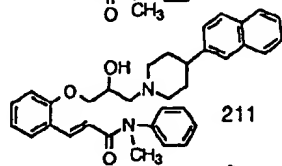
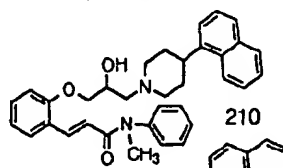
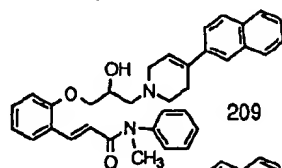
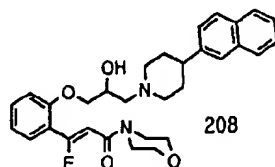
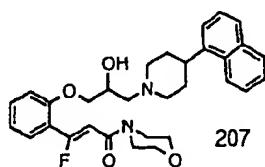


138

[ 0 3 7 8 ]

[ 化 3 6 ]



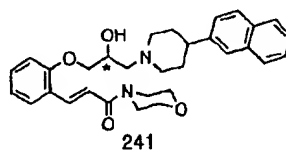
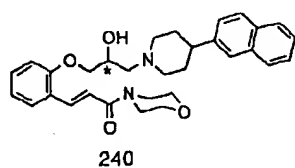
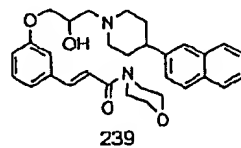
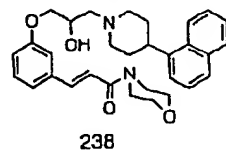
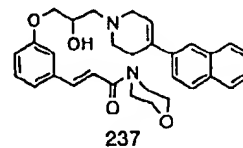
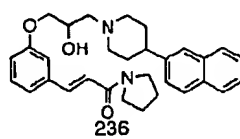
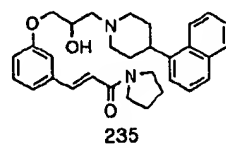
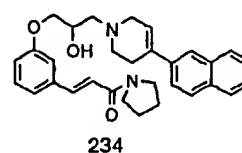
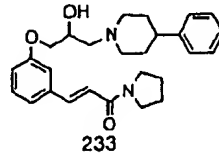
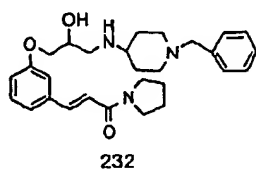
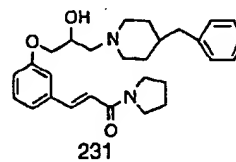
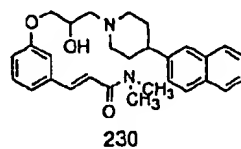
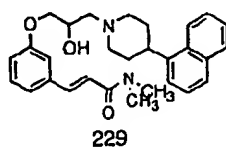
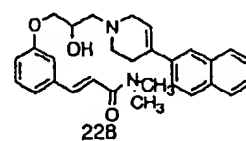
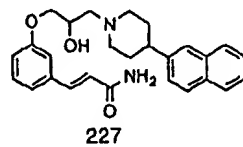
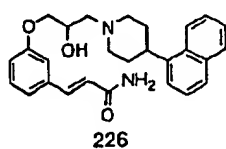
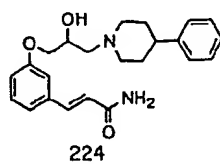
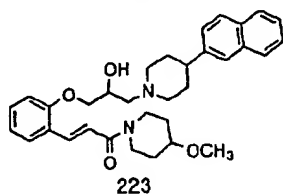


[ 0 3 7 9 ]

[ 化 3 7 ]

141

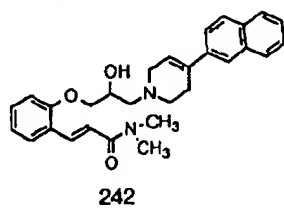
142



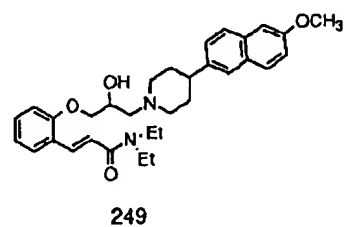
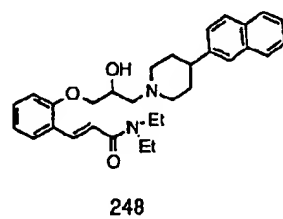
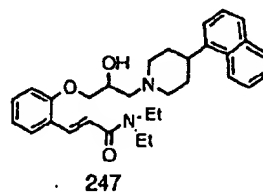
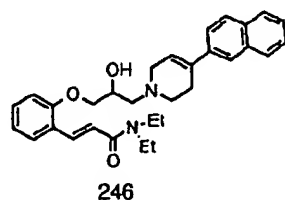
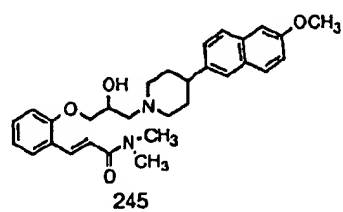
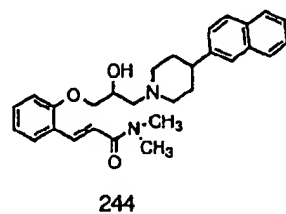
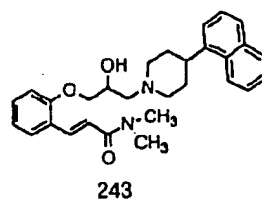
[0380]

【化38】

143



144

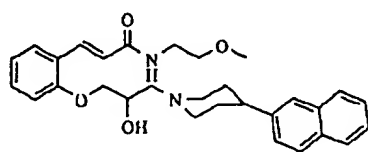


[ 0 3 8 1 ]

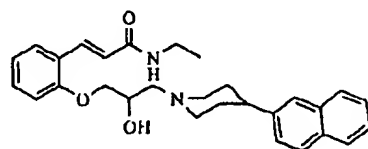
[ 化 3 9 ]

145

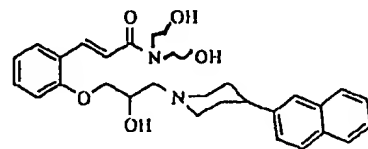
250



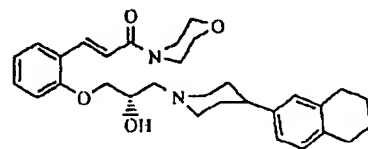
251



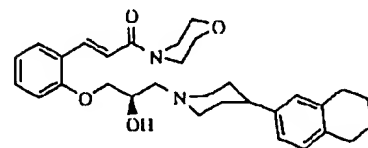
252



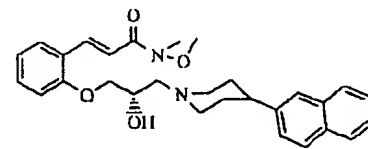
253



254



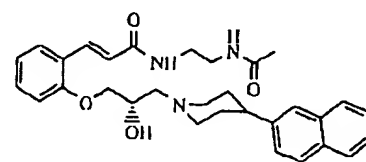
255



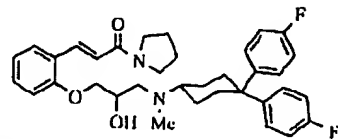
[ 0 3 8 2 ]

146

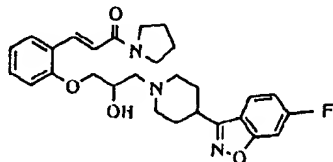
256



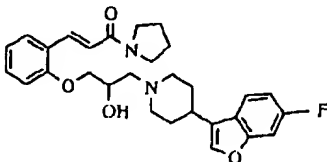
257



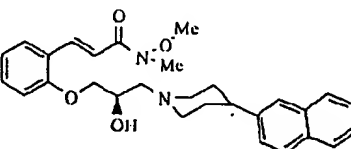
258



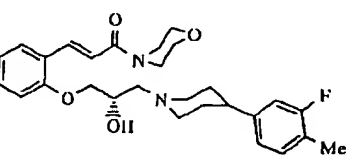
259



260



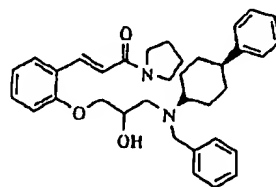
261



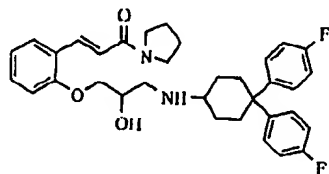
[ 化 4 0 ]

148

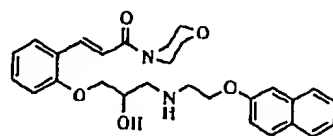
268



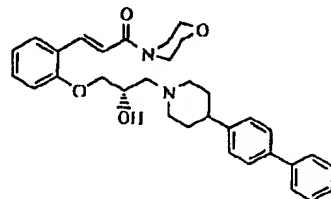
269



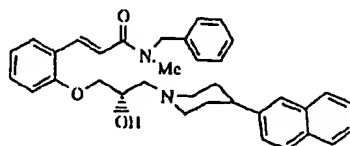
270



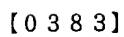
271



272



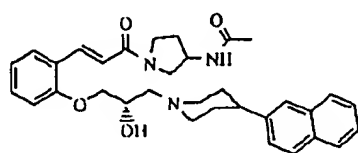
【化 4 1】



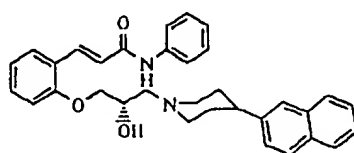
149

150

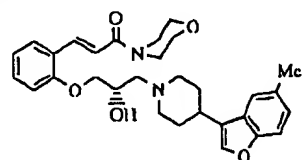
273



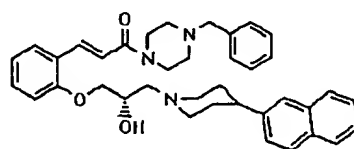
278



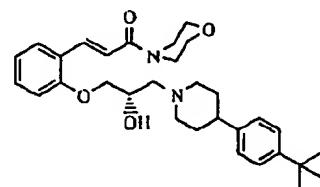
274



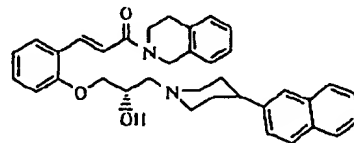
279



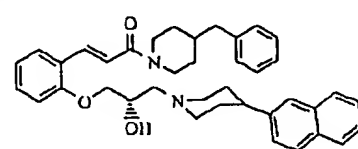
275



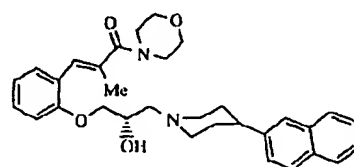
280



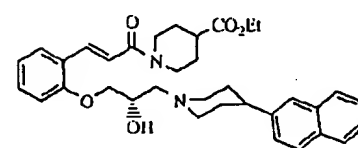
276



281



277

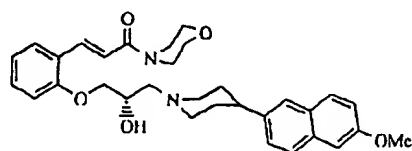


[ 0 3 8 4 ]

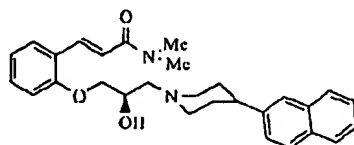
30 [化 4 2]

151

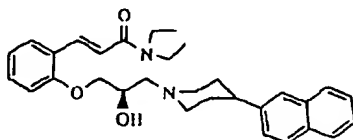
282



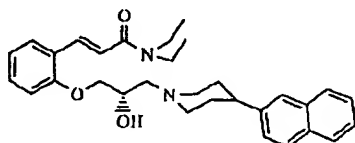
283



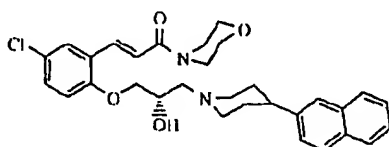
284



285

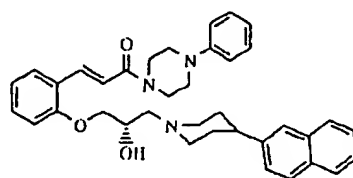


286

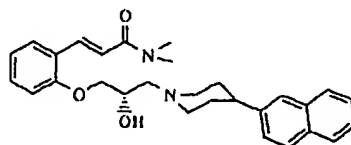


152

287



288



## 【0385】製剤処方例1

本発明化合物のうち一般式 (I) で表される化合物 50 mg を乳糖 98 mg とトウモロコシデンプン 45 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3 mg と練合機中で十分に練合する。練合物を 200 メッシュの櫛に通し、50℃で乾燥し、さらに 24 メッシュの櫛に通す。タルク 3 mg およびステアリン酸マグネシウム 1 mg と混合し、直径 9 mm の杵を用いて重量 200 mg の錠剤を得る。この錠剤は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

【0386】実験例 1: 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合試験

M. D. Hall らの方法 (J. Neurochem. 44, 1685-1696 (1985)) に準じて試験を行った。凍結保存しておいたラット海馬を湿重量の 20 倍容の 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中でホモジナイズし、ホモジネートを 500 × g で 10 分間遠心した。その上清を 40000 × g で 10 分間遠心し、沈渣を 37℃で 10 分間インキュベートした後、40000 × g で 10 分間遠心した。さらに、沈渣に 20 倍容の 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を加えてホモジナイズし、再度 40000 × g で 10 分間遠心した。沈渣に 100 倍容の 1 mM Mn

Cl<sub>2</sub> を含む 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を加えてホモジナイズしたものを膜液とした。96 well のプレートに 25 ml の被験物質溶液を加え、25 ml の (<sup>3</sup>H)-8-OH-DPAT 溶液 (最終濃度 2 nM) を加え、37℃でプレインキュベーションしておいた膜液を 0.45 ml 加えて、37℃で 12 分間インキュベーションした。終了後、反応液を GF/B ガラスフィルターで濾過し、50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) で 5 回フィルターを洗浄した。フィルターに残った放射能を Top Count にて測定した。全結合測定用には 0.005 N 塩酸 25 ml を、また非特異的結合測定用には 25 ml の WAY-100635 (最終濃度 1 M) を被験物質の代わりに加えたものを用いた。なお、全結合または非特異的結合の測定は quadruplicate、被験物質の測定は duplicate で行った。IC<sub>50</sub> 値を 2 点補間法を用いて算出し、それぞれの試験の K<sub>d</sub> 値から下記の式を用いて K<sub>i</sub> 値を計算した。

$$K_i = IC_{50} / (1 + C / K_d)$$

IC<sub>50</sub>: 50% 結合阻害濃度、C: リガンドの濃度

## 【0387】実験例 2: 5-HT 輸送体結合

試験

Habert, E. らの方法 (Eur. J. Pharmacol., 118; 107-114 (1985)) に準じて試験を行った。ラット大脳皮質を氷冷した 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中でポリトロンでホモジナイズする。1000×g、10分、4℃の遠心操作を行い、上清を別の遠心管に移す。40000×g、20分、4℃の遠心操作を行い、沈渣に 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を加え懸濁する。37℃で 10 分インキュベート後、40000×g、20分、4℃の遠心操作を行い、120 mmol/L NaCl、5 mmol/L KCl を含む 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) に懸濁する。(脳湿重量の 100 倍に希釈) これを膜液とした。結合阻害試験には終濃度 0.2 nmol/L に調製した (<sup>3</sup>H) パロキセチンと 25℃で 90 分間プラスチック試験管内で反応させる。全結合としては溶媒を、非特異的結合には終濃度 10 μmol/L のフルボキサミンを用いる。セルハーベスタを用い、0.1% ポリエチレンイミン処理した GF/B ガラスフィルターに濾過して反応終了させ、氷冷した 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 3 mL で 3 回洗浄する。β plate にて放射能活性を測定した。実験例 1、2 の結果、本発明化合物の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合試験および 5-HT トランスポーター結合試験に対する両 K<sub>i</sub> 値は、0.1~100 nM 以下を示した。

#### 【0388】実験例 3：体温低下拮抗作用

8-OH-DPAT による体温低下に対する被検化合物の拮抗作用より、被検化合物の脳内移行性を証明すると共に、被検化合物が 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対してアゴニストとして作用するのか、アンタゴニストとして作用するのかを判別した。ddY 系雄性マウスの直腸温を、デジタル式サーミスター温度計 (KN-91、夏目製作所) を用い測定した (前値)。その後、被検化合物を経口あるいは非経口投与し、一定時間後に 8-OH-DPAT 1 mg/kg を皮下投与し、30 分後に直腸温 (後値) を測定した。実験例 3 の結果、本発明化合物は、0.1~100 mg/kg の経口投与によって、8-O

H-DPAT で引き起こされる体温低下に拮抗することにより、5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対してアンタゴニストであり、また、このことから本発明化合物のバイオアベイラビリティおよび脳内移行性が優れていることが示唆された。

#### 【0389】実験例 4：強制水泳試験

被験物質を ddY 系雄性マウスに経口あるいは非経口投与し、一定時間後にマウスを水槽内 (材質：塩化ビニール、色：黒、内径：10 cm、高さ：25 cm、水深：15 cm、水温：25℃) に入れ、6 分間のテスト試行を行った。動物の動きを水槽の真上に設置した CCD カメラを介してビデオに記録し、画像解析システム/強制水泳解析プログラム ((株) ニューロサイエンス: Videoimage motion analyzer (AXIS series) / (TARGET/7M)) を用いて、水泳開始 2~6 分の 4 分間の無動時間の解析を行った。実験例 4 の結果、従来の SSRI が作用発現に数日かかるのに対し、本発明化合物は、単回の 0.1~100 mg/kg 経口投与によって、有意に無動時間を短縮させた。このことより、本発明化合物は従来の SSRI に比べ、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬と成りえることが示唆された。

#### 【0390】

【発明の効果】本発明化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬として有用であり、また 5-HT によって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、強迫性障害 (OCD)、パニック障害、社会不安障害 (social phobia)、季節性感情障害 (seasonal affective disorder)、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害 (PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー (feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心臓血管系における異常、ドラッグの濫用等の治療においても有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード (参考)

31/40

31/40

31/44

31/44

31/445

31/445

605

605

610

610

611

611

613

613



	614		614
31/495		31/495	
31/535	605	31/535	605
C07D211/14		C07D211/14	
211/18		211/18	
211/52		211/52	
211/58		211/58	
211/70		211/70	
295/18		295/18	2
401/04		401/04	
	209		209
401/12		401/12	
	207		207
405/04		405/04	
	211		211
409/04		409/04	
	211		211

- (72)発明者 西山 朗  
 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番25号 吉富  
 製薬株式会社創薬研究所内
- (72)発明者 森尾 保徳  
 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番25号 吉富  
 製薬株式会社創薬研究所内